

UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1909-1910.

N° 15.

INFLUENCE DU MODE DE PRÉPARATION

SUR LA

Composition et la stabilité des alcoolatures

ET DES TEINTURES ALCOOLIQUES

Stérilisation par l'alcool bouillant

THÈSE

Pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris

(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le 9 Juillet 1910

PAR

Maurice LESUEUR

Pharmacien de 1^{re} Classe

Lauréat de l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Paris

(Prix de Chimie analytique année 1903-1904)

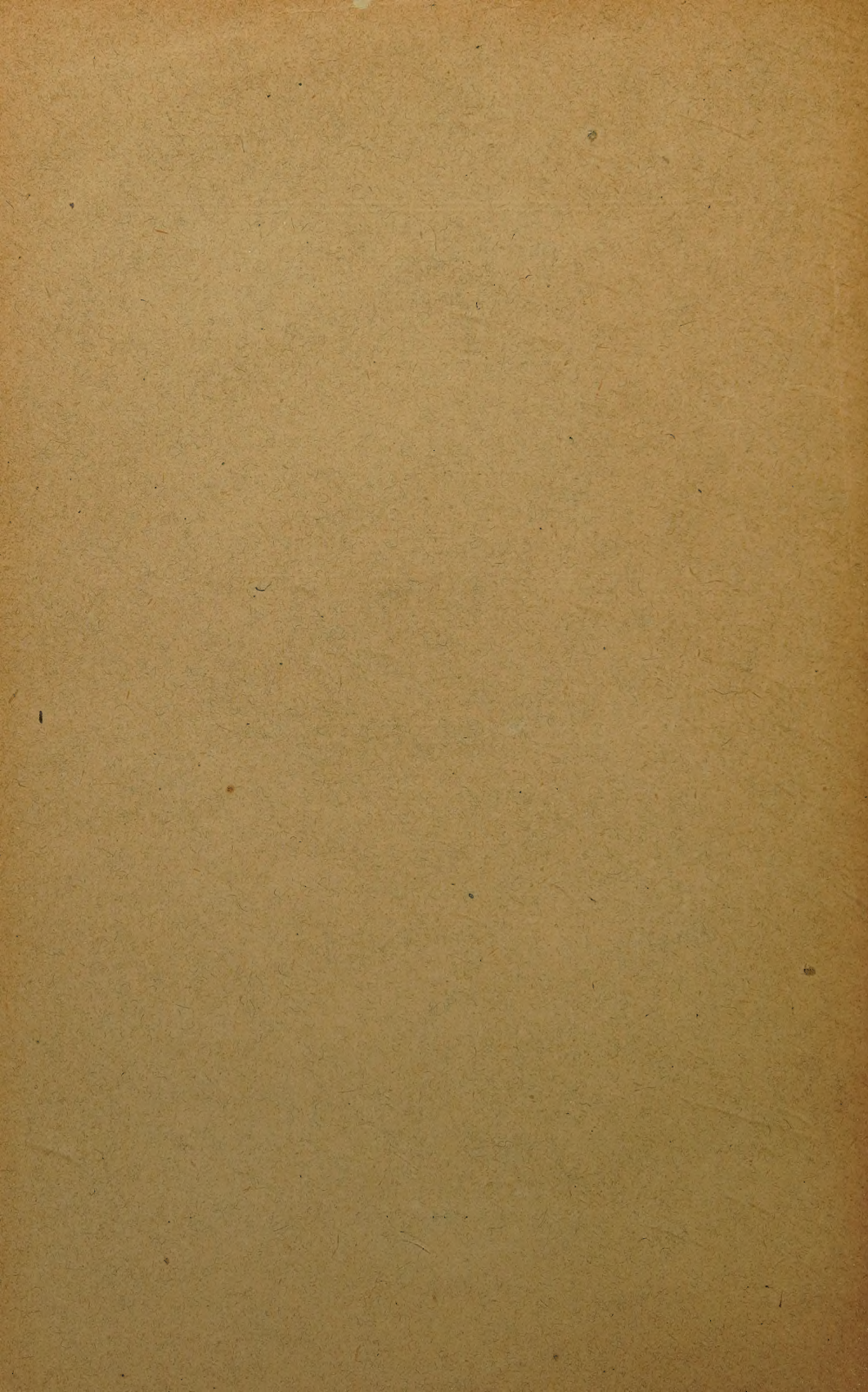
JURY

MM. BOURQUELOT, Président
GRIMBERT, Professeur.
HÉRISSEY, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1910



UNIVERSITÉ DE PARIS

ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1909-1910.

N° 15.

INFLUENCE DU MODE DE PRÉPARATION

SUR LA

Composition et la stabilité des alcoolatures

ET DES TEINTURES ALCOOLIKES

Sterilisation par l'alcool bouillant

THÈSE

Pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris

(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le 9 Juillet 1910

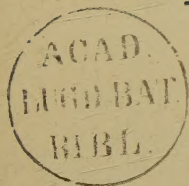
PAR

Maurice LESUEUR

Pharmacien de 1^{re} Classe

Lauréat de l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Paris

(Prix de Chimie analytique année 1903-1904)



JURY

MM. BOURQUELOT, Président
GRIMBERT, Professeur.
HÉRISSEY, Agrégé.

LONS-LE-SAUNIER

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE LUCIEN DECLUME

1910

PERSONNEL DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GUIGNARD, Directeur, Membre de l'Institut, O. *,  I.
BOUCHARDAT, Assesseur, O. *,  I.
E. MUSSON, Secrétaire,  I.

PROFESSEURS

MM. BOUCHARDAT, O. *,  I..	Hydrologie et Minéralogie.
GUIGNARD, Membre de l'Institut, O. *,  I.....	Botanique générale.
VILLIERS, *,  I.....	Chimie analytique.
BOURQUELOT, *,  I.....	Pharmacie galénique.
GAUTIER, *,  I.....	Chimie minérale.
RADAIS,  I.....	Cryptogamie.
BÉHAL, *,  I.....	Chimie organique.
PERROT, *,  I.....	Matière médicale.
COUTIÈRE,  I.....	Zoologie.
BERTHELOT,  I.....	Physique.
GRIMBERT,  I.....	Chimie biologique.
MOUREU, *,  I.....	Pharmacie chimique.
LEBEAU,  I.....	Toxicologie.

Professeurs honoraires :

MM. MARCHAND,  I ; JUNGFLEISCH, O. *,  I.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. GÜERBET,  I.	MM. GUÉRIN,  I.
DELÉPINE,  I.	GUÉGUEN,  I.
VALEUR,  A.	LUTZ,  I.
BOUGAULT,  A.	HÉRISSEY,  I.
TASSILLY,  I.	

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ,  I.....	Chimie générale.
COUSIN,  I.....	Chimie analytique.
SOUÈGES,  I.....	Micrographie.
MOURLLOT,  I.....	Physique.
BARTHELAT,  I.....	Microbiologie.

Chef du Laboratoire des examens pratiques : M. JAVILLIER,  A.

Bibliothécaire : M. DORVEAUX,  I.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR BOURQUELOT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

PHARMACIEN EN CHEF DE L'HÔPITAL LAENNEC

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Hommage de respect et de reconnaissance.

A MONSIEUR H. HERISSEY

AGRÉGÉ PRÈS L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE
PHARMACIEN DE L'HÔPITAL BROUSSAIS

Témoignage de reconnaissance.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS.

INTRODUCTION

Si les alcoolatures, faites avec des plantes *fraîches* et de l'alcool fort, en général à 90°, sont des préparations médicinales dont l'origine ne remonte qu'à une centaine d'années, puisqu'on attribue à HAHNEMANN (1), fondateur de l'Ecole homœopathique, leur introduction dans la thérapeutique, les teintures alcooliques, faites avec des plantes *sèches* et de l'alcool, de titre d'ailleurs variable, sont au contraire des préparations qui, sous les noms divers de *Baumes*, *Elixirs*, *Gouttes*, *Essences*, *Quintessences*, etc. . . , sont connues depuis une époque beaucoup plus éloignée.

Peu de médicaments galéniques sont, en effet, plus faciles à exécuter : ne suffit-il pas, pour préparer une alcoolature ou une teinture alcoolique, de mettre une certaine quantité de plante fraîche ou sèche, broyée plus ou moins finement, en contact avec de l'alcool et de la laisser ensuite, en macération, un temps plus ou moins long ?

Peu de médicaments galéniques ont été et sont encore aussi fréquemment employés et c'est ce qui explique pourquoi ils ont si souvent attiré l'attention des savants et donné lieu à tant de remarquables travaux.

Mais, parce que l'on pensait généralement que ces alcoolatures et teintures, préparées avec de l'alcool à un titre souvent élevé, étaient des médicaments renfermant les principes actifs

(1) HAHNEMANN; né à Meissen (Saxe) le 10 avril 1755, mort à Paris le 4 juin 1843.

de la plante et en outre à peu près inaltérables, aucun auteur n'avait cherché à modifier leur mode de préparation inscrit, depuis de longues années, dans tous les formulaires.

Dans une série de recherches, échelonnées de 1889 à 1896, BOURQUELOT, ainsi qu'on le verra dans un chapitre suivant, démontra, d'une part, que les plantes fraîches, contenant des ferments solubles hydratants et oxydants, éprouvaient, pendant la dessiccation, des changements souvent très importants dans leur composition et, d'autre part, que les teintures elles-mêmes, une fois préparées, subissaient de lentes altérations sous l'influence de ferments oxydants que l'alcool froid ne paralyse pas.

Comme application de ces observations, il proposa même de préparer certains médicaments en stérilisant les plantes, qui entraient dans leur composition, par l'emploi de l'alcool bouillant. C'est ainsi que, en 1896, au sujet d'expériences sur les noix de cola fraîches (1), il faisait remarquer que, par suite de la destruction des ferments solubles contenus dans ces semences, l'extract obtenu par ce procédé est blanc, alors que celui qu'on obtient par le procédé ordinaire est brun foncé et présente une composition différente.

Un de ses élèves, LÉPINOIS (2), signalait, en 1899, la présence d'oxydases dans l'aconit et la belladone ; il constatait en outre que ces ferments perdent leur activité au contact de l'alcool à 90° bouillant et que les alcoolatures, préparées à froid ainsi que le veut le Codex, diffèrent de celles qui sont faites par macération après ébullition préalable (1/4 à 1/2 heure) : leur couleur et leur teneur en extract ne sont en effet plus les mêmes.

En 1900, dans deux communications qu'il faisait au XII^e Con-

(1) BOURQUELOT. — *Journ. de Pharm. et de Chim.* [6], IV, 477 et 484, 1896.

(2) LÉPINOIS. — Note sur les ferments oxydants de l'aconit et la belladone ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], IX, 49, 1899.

grès international de médecine, BOURQUELOT (1) revenait sur le même sujet et exposait les conséquences qui découlent de toutes ses observations, soit au point de vue de la composition des plantes fraîches comparée à celle des plantes desséchées, soit au point de vue des médicaments que l'on pourrait obtenir à l'aide de l'alcool bouillant, agissant comme destructeur des ferments.

Enfin nombreux ont été ses élèves qui, depuis cette époque, ont employé, pour la recherche des principes immédiats, cette méthode à l'alcool bouillant.

Mais aucun auteur, cependant, n'avait jusqu'ici recherché, d'une *façon méthodique*, quels pouvaient être les effets de la *dessiccation* des plantes et surtout l'emploi de *l'alcool bouillant* « *sur la composition et la stabilité des alcoolatures et des teintures alcooliques* » ; aucun auteur, non plus, n'avait encore étudié, *sur un même lot de plante*, les différences de composition existant entre les médicaments préparés avec l'alcool froid ou l'alcool bouillant et la plante sèche ou fraîche.

Dans le travail que j'ai entrepris et qui porte sur un certain nombre de plantes médicamenteuses, ces différents points ont été étudiés.

Ils l'ont été, grâce surtout à la *méthode biochimique*, imaginée en 1901 par BOURQUELOT (2), méthode bien connue à l'heure actuelle et qui permet de se rendre assez rapidement compte des variations et des changements qui peuvent se produire dans les sucres ainsi que dans les glucosides dédoublables par l'émulsine.

Je reviendrai, d'ailleurs, un peu plus longuement, dans un chapitre suivant, sur cette méthode qui a donné lieu à d'inté-

(1) BOURQUELOT. — XII^e Congrès international de Médecine ; *C.R.*, VI, 520, 1900.

(2) BOURQUELOT. — Recherche, dans les végétaux, du sucre de canne à l'aide de l'invertine et des glucosides à l'aide de l'émulsine ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XIV, 481, 1901.

ressants et nombreux travaux sur la recherche des sucres dans les végétaux (1) et a permis la découverte de nombreux glucosides (2).

Dans quelques-unes de mes préparations, j'ai, en outre, effectué le dosage des alcaloïdes ; j'ai employé, à cet effet, les méthodes décrites dans le Codex de 1908 et, pour ceux dont le Codex ne parle pas, des méthodes connues et considérées comme exactes.

Enfin j'ai soumis certaines préparations à des essais plus ou moins spéciaux dont les résultats devaient être de m'éclairer sur la composition de ces préparations relativement à la présence ou à l'absence de certains principes immédiats.

J'ai divisé mon travail en trois chapitres :

Le premier, après quelques notions sommaires sur les divers modes de dessiccation et de conservation des plantes, traite surtout de l'emploi de l'alcool bouillant dans certaines préparations galéniques ;

Le deuxième est divisé en trois parties : dans la première sont exposés les modes opératoires utilisés pour la préparation à chaud et à froid des alcoolatures et des teintures alcooliques ; dans la deuxième, le principe de la méthode biochimique imaginée par BOURQUELOT (3) et, dans la troisième, l'application de cette méthode à mes diverses préparations ;

Le troisième chapitre, enfin, divisé en deux parties, donne les résultats obtenus, au point de vue des sucres, des glucosides et des alcaloïdes, pour les préparations faites d'abord avec les

(1) BOURQUELOT. — Le sucre de canne dans les végétaux ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XVIII, 241, 1903.

(2) BOURQUELOT. — Sur l'emploi des enzymes comme réactif dans les recherches de laboratoire ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXV, 388, 1907.

(3) BOURQUELOT, *loc. cit.*.

feuilles fraîches, ensuite avec les racines ou organes souterrains frais de certaines plantes médicinales.

Avant d'exposer ce travail en détail, je considère comme un devoir d'exprimer ma très respectueuse et très sincère reconnaissance à M. le Professeur BOURQUELOT qui, après m'avoir admis à travailler dans son laboratoire, a bien voulu me donner le sujet de cette étude. Je lui serai toujours reconnaissant des encouragements et des conseils empreints d'une si grande autorité qu'il m'a toujours prodigués. Je n'oublierai jamais non plus les preuves de bienveillance qu'il m'a données en certaines circonstances et dont j'ai été profondément touché.

Je ne saurais non plus trop remercier M. H. HÉRISSEY, agrégé près l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris, pour l'intérêt manifeste qu'il m'a toujours témoigné en maintes occasions et pour les nombreux renseignements qu'il était toujours prêt à me donner si complaisamment. Je me souviendrai toujours de ses critiques bienveillantes et de ses conseils si précieux qui m'ont permis de mener à bien ce travail.

CHAPITRE PREMIER.

Sur quelques modes de Dessiccation des plantes et sur la Stérilisation des plantes fraîches par l'alcool bouillant.

La dessiccation, prise dans le sens pharmaceutique, comprend, selon le *Dictionnaire des Sciences médicales* (1), « les « procédés indiqués dans les dispensaires pour priver les « plantes entières ou leurs différentes parties, de leur humidité « naturelle et de les mettre en état d'être conservées sans « altération. Quelques fois on a recours à l'action de l'air sec, « plus souvent on emploie celle du soleil ; dans d'autres occasions on a recours à l'étuve, au bain-marie, etc... »

La dessiccation est une opération aussi importante que délicate ; elle est même soumise à certaines règles, car il faut soigneusement éviter tout ce qui pourrait détruire les principes actifs des plantes fraîches.

Aussi, nombreux ont été les auteurs qui se sont occupés de cette question : les uns ont préconisé l'emploi du séchoir, endroit sec, généralement exposé à l'est et soumis à l'action du soleil, ou bien l'action directe du soleil lui-même ; d'autres, l'emploi de l'étuve à une certaine température ou même d'autres modes, encore plus spéciaux.

C'est ainsi que REISCHAUER (2) conseille de dessécher les

(1) *Journ. de Pharm. et de Chim.* (I), 228, 1815.

(2) REISCHAUER. — Sur une nouvelle méthode de dessiccation des substances végétales et animales. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [5], VI, 272, 1867.

plantes au sein d'une atmosphère de vapeur d'éther : il remarque qu'ainsi « les plantes sèchent rapidement devenant ordinairement très fragiles, et conservent généralement leur coloration : en les enlevant de l'appareil, les plantes deviennent rapidement humides à l'air et se décolorent rapidement ».

A. CHOROSKOW (1) indique une méthode consistant à dessécher les plantes fraîches entre deux feuilles d'ouate qu'on recouvre de papier de soie des deux côtés, qu'on met dans un chassis treillagé et qu'on porte dans un endroit chaud, une étuve par exemple : la dessiccation se fait ainsi en 2 ou 3 jours.

JEGOROW (2), lui, dessèche les plantes en les mettant sur un cylindre en tôle percée de trous ; il tend une toile sur ce cylindre autour duquel il enroule les plantes à dessécher, préalablement placées entre deux couches minces de papier à filtrer. Il recouvre d'une nouvelle toile qu'il serre fortement : le cylindre placé sur un trépied est chauffé au bois ou au pétrole jusqu'à ce qu'on ne puisse plus mettre la main dessus : la dessiccation se fait ainsi en 1/2 heure environ.

Quoiqu'il en soit de ces méthodes qui, peut-être, sont excellentes, mais ont le grave inconvénient de n'avoir pas fait leurs preuves, je me suis adressé à celle qui, jusqu'ici, a donné de bons résultats et a été souvent employée par différents auteurs (3) : je veux parler de l'étuve à une température modérée.

Voici comment j'ai opéré : les plantes fraîches, entières, sont étalées, en couches minces et non tassées, sur les rayons d'une étuve réglée à 30°-32° ; de temps en temps on les remue de manière à faciliter l'évaporation de l'eau contenue dans la plante fraîche et à éviter toute fermentation : au bout d'une quinzaine

(1) A. CHOROSKOW. — Nouvelles méthodes pour la dessiccation des plantes d'herbier (*Pharma. Centralb.*, 1901, n° 40 ; d'après *Pharma. Zeit.*, XLVI, 828, 1901).

(2) JEGOROW. — Voir : A. CHOROSKOW.

(3) SCHMIDT, dans une étude sur les teintures alcooliques des drogues héroïques (*Journ. de Pharm. et de Chim.* [6], XIX, 5-56-126-190, 1904) et DEJEAN, dans une étude pharmacochimique comparée sur la digitale sauvage et la digitale cultivée et sur les digitalines (*Thèse Doct. Univ. Pharm.*, Montpellier, 1908), ont employé l'étuve à 30-35° pour dessécher leurs plantes fraîches.

de jours, en général, la dessiccation est complètement terminée.

D'après certains auteurs, les plantes, ainsi desséchées, contiennent souvent les mêmes principes que les plantes fraîches et souvent aussi en quantité sensiblement égale en tenant compte, bien entendu, de l'eau d'évaporation ; c'est là une opinion qui, dans le courant de cette étude, se trouvera confirmée d'une manière générale pour les alcaloïdes, mais non pour les sucres et les glucosides dédoublables par l'émulsine. Nous remarquerons encore que, le plus souvent, les plantes, desséchées de cette façon, renferment une quantité de principes actifs plus grande que ne renferment les plantes du commerce, la plupart du temps séchées à l'air libre ou conservées dans de mauvaises conditions.

C'est ainsi que RANWEZ (1) et ECALLE (2) ont trouvé que les préparations, teintures par exemple, faites avec des plantes desséchées par eux-mêmes, étaient plus actives que les préparations similaires du commerce.

Tout dernièrement encore, Em. BOURQUELOT et BRIDEL (3) ont remarqué que la racine de gentiane, desséchée par cette méthode, est bien dissemblable de celle du commerce : tandis que cette dernière ne donne guère que, avec de la pectine, du glucose et du gentiobiose produits de dédoublement du saccharose et du gentianose, la racine, séchée à l'étuve à 30°-32°, leur donne au contraire avec de la pectine et un peu de sucre réducteur surtout de la gentiopierine, du gentianose et du sucre de canne, c'est-à-dire « la presque totalité des principes « immédiats ou tout au moins des sucres et des glucosides « contenus dans la racine fraîche ».

(1) RANWEZ. — Note sur les dosages des alcaloïdes dans les médicaments galéniques à base d'aconit, belladone, jusquiame, etc... *Journ. de Pharm. et de Chim.* [5], XXVIII, 208-264, 1893.

(2) ECALLE. — Dosage de l'aconitine dans les préparations à base d'aconit ; note présentée à la Société de Pharmacie dans sa séance du 3 juillet 1901 ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIX, 274, 1909.

(3) Em. BOURQUELOT et BRIDEL. — De l'influence du mode de dessiccation sur la composition de la racine de gentiane. — Préparation de la gentiopierine en partant de la racine sèche : *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [7], I, 156, 1910.

Il semble cependant que cette grande différence qui existe, soit entre les plantes desséchées à l'étuve par ces différents auteurs et les plantes du commerce, desséchées par une tout autre méthode, soit entre les préparations galéniques faites avec l'une ou l'autre sorte de ces plantes, ne soit pas entièrement due à la méthode employée. En général, en effet, les plantes que l'on fait sécher soi-même servent à faire immédiatement les préparations dont on a besoin, tandis que les plantes du commerce sont souvent desséchées depuis longtemps lorsqu'on les emploie pour faire des préparations galéniques. Ces plantes, une fois desséchées par une méthode quelconque, sont gardées dans un endroit sec, un grenier par exemple : elles y restent souvent plusieurs mois et subissent certainement toutes les variations, tous les changements de la température et de l'état hygrométrique de l'air. Elles doivent s'humidifier quand la température extérieure est basse ou que le temps est pluvieux, elles doivent au contraire se redessécher lorsque la pression barométrique remonte et que le soleil réapparaît. Ces alternatives souvent répétées de chaud ou de froid, de sécheresse ou d'humidité, doivent assurément avoir une influence, sans doute importante, sur la composition des plantes et être ainsi une des causes de la destruction des principes immédiats contenus dans les plantes fraîches.

Quelle que soit la méthode employée pour la dessiccation des plantes fraîches, il est certain — et nous le constaterons dans un prochain chapitre — que la composition de la drogue subit. pendant cette opération, des changements souvent considérables au point de vue des sucres et des glucosides ; de même nous constaterons que l'alcool froid semble ne pas détruire toujours immédiatement certains ferments contenus soit dans les plantes fraîches, soit dans les plantes sèches et que les préparations faites avec cet alcool froid subissent certaines modifications dans leurs principes hydrolysables par l'invertine.

Dès 1896, à la suite de ses recherches sur un extrait de Cola obtenu en projetant des noix de cola fraîches dans de l'alcool bouillant, de façon à détruire les ferments solubles qu'elles renferment, **BOURQUELOT** émettait l'opinion que la connaissance

des propriétés de ces ferments solubles pourrait conduire à modifier les procédés de préparation de certains médicaments galéniques (1).

Quatre ans plus tard, au Congrès international de médecine de Paris, revenant sur le même sujet et insistant, en outre, sur les réactions qui se produisent dans les végétaux, pendant leur dessiccation, BOURQUELOT s'exprime ainsi (2) : « Lorsque nous
« analysons les végétaux desséchés, les principes que nous
« isolons ne sont pas toujours les principes existant dans les
« végétaux vivants, mais souvent des corps résultant d'hydra-
« tation, de réduction ou d'oxydation de ces mêmes principes.
« Quand ces tissus sont morts, les sucs se mélangent et des
« ferments hydratants ou oxydants interviennent, qui déter-
« minent ces réactions.

« Si donc nous voulons connaître les principes immédiats
« que renferme un végétal vivant, il faut, avant l'analyse,
« anéantir les ferments. On y arrive, dans la plupart des cas,
« en jetant les végétaux vivants dans l'alcool porté et maintenu
« à l'ébullition. »

Puis, après avoir exposé les résultats qu'a fournis l'analyse immédiate, effectuée dans ces conditions, pour le *sucepin*, pour les racines fraîches de diverses espèces de *polygala* et pour la racine fraîche de *gentiane*, il poursuit : « On peut aussi
« appliquer les mêmes données à la préparation de certains
« médicaments galéniques qui dérivent des végétaux frais :
« des extraits, des alcoolatures. On obtient alors des produits
« essentiellement différents de ceux que donnent les procédés
« ordinaires » ; et il cite : « l'extrait de noix de cola qui est
« blanc au lieu d'être brun foncé, l'alcoolature de *digitale*
« qui est verte et reste longtemps telle, alors que l'alcoolature
« du Codex 1884, d'abord vert brunâtre, jaunit rapidement,
« l'alcoolature d'*anémone pulsatille* qui est violacée tandis
« que l'alcoolature ordinaire est jaune verdâtre. »

Que la dessiccation des végétaux frais, à la température ordi-

(1) BOURQUELOT. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], IV, 477 et 484, 1896.

(2) BOURQUELOT. — XII^e Congrès international de Médecine ; C.-R. VI, 520, 1900.

naire, amène souvent des changements considérables dans leur composition, c'est ce qui se trouve aujourd'hui démontré, aussi bien par les recherches que BOURQUELOT exposait à cette époque, que par toutes celles qui ont été faites depuis dans son laboratoire. Mais, jusqu'ici, sauf pour la *gentiane* (1) et dernièrement pour la *digitale* (2), on n'avait pas étudié méthodiquement les différences de composition, au point de vue des sucres, des glucosides et des alcaloïdes, existant entre les médicaments préparés avec la plante fraîche stérilisée par l'alcool bouillant ou la plante desséchée à l'étuve, dans certaines conditions, et les mêmes médicaments préparés selon les procédés inscrits dans les pharmacopées.

Ce sont ces différences que j'ai cherché à établir entre les alcoolatures et les teintures alcooliques, à chaud et à froid, de certaines plantes médicamenteuses.

Mais avant d'exposer en détail les dosages des alcaloïdes et des glucosides ainsi que les essais à l'invertine et à l'émulsine des alcoolatures et des teintures alcooliques à chaud et à froid de certaines feuilles (*laurier-cerise*, *aconit*, *belladone*, *digitale*) et d'organes souterrains et racines (*aconit*, *colchique*, *valériane*, *scille*), je tiens à dire quelques mots du procédé que j'ai suivi pour obtenir ces préparations et à exposer brièvement la méthode biochimique qui m'a permis d'y constater les très intéressants changements — tant au point de vue des sucres hydrolysables par l'invertine qu'au point de vue des glucosides dédoublables par l'émulsine — en rapport avec le mode de traitement qu'on a fait subir aux plantes employées.

(1) EM. BOURQUELOT et BRIDEL. — *Loc. cit.*.

(2) DÉJEAN. — *Loc. cit.*.

CHAPITRE II.

- I. — *Modes opératoires utilisés dans le présent travail pour la préparation à chaud et à froid des alcoolatures et des teintures alcooliques.*
 - II. — *Principe de la méthode biochimique : dosage du sucre réducteur.*
 - III. — *Application de cette méthode à l'étude des préparations galéniques ainsi obtenues.*
-

I. Préparation à chaud et à froid des alcoolatures et des teintures alcooliques.

Pour chaque plante étudiée, je me suis toujours placé dans les mêmes conditions rigoureuses d'expérimentation ; j'ai toujours employé, pour mes préparations, le *même lot* de plante dont j'avais fait dessécher une partie à l'étuve à 30°-32°.

Avec les plantes *fraîches*, j'ai fait immédiatement une alcoolature à *chaud* en les projetant, entières ou peu divisées, dans l'alcool bouillant, et une alcoolature à *froid* en suivant le procédé ordinaire et après les avoir préalablement broyées (1).

Avec les plantes *sèches*, provenant du même lot, j'ai fait de même une teinture alcoolique à *chaud* et une teinture alcoolique à *froid* ; mais, dans ces deux préparations, les plantes sèches avaient été broyées avant d'être projetées soit dans l'alcool bouillant soit dans l'alcool froid.

J'ai toujours employé pour ces quatre préparations une même quantité d'alcool à 90° et j'ai fait les essais toujours sur les

(1) J'ai toujours utilisé, pour le broyage des plantes, le broyeur « *Universel* » en employant surtout les dents n° 2.

mêmes quantités de liquide. Dans la préparation des teintures alcooliques à chaud et à froid, j'ai remplacé l'eau perdue pendant la dessiccation par un même poids d'eau distillée.

D'ailleurs, pour fixer, une fois pour toutes, les idées, je décrirai, en détail, le procédé employé dans toutes ces préparations en prenant, comme exemple, les alcoolatures et les teintures alcooliques à chaud et à froid de feuilles de laurier-cerise (*Prunus Laurocerasus* L.) (1).

Les feuilles, récoltées le 9 décembre 1907 aux environs de Paris, ont été traitées le jour même.

Séparées des rameaux, elles ont été réparties en quatre lots de 1.000 gr. chacun ; deux lots ont servi à faire immédiatement une alcoolature à *chaud* et une alcoolature à *froid* ; les deux autres ont été portés à l'étuve à 30°-32° jusqu'à complète dessiccation pour servir, ensuite, à faire les deux teintures alcooliques à *chaud* et à *froid*.

1. — Préparation des alcoolatures (feuilles fraîches).

A. — *Alcoolature faite à chaud*. — Un lot de 1.000 gr. de feuilles fraîches est jeté, petit à petit, dans 4.000 cm³ d'alcool à 90° bouillant, additionné d'un peu de carbonate de chaux (afin de neutraliser les acides existant dans la plante et qui, pendant le traitement, pourraient hydrolyser une partie du saccharose) et contenu dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant ; on a soin d'entretenir l'ébullition de l'alcool pendant l'addition des plantes fraîches (2).

(2) Ces feuilles ne sont pas employées sous forme d'alcoolés, mais leur composition est assez bien connue et leur principe glucosidique facile à doser ; c'est pour cela que je m'en suis servi pour aborder l'étude de la question que j'avais à résoudre.

Pour l'historique de la question des glucosides tirés de ces feuilles, je renverrai le lecteur au travail de H. HÉRISSEY sur la *prulaurasine*, glucoside cyanhydrique cristallisé retiré des feuilles de laurier-cerise ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIII, 5, 1906.

(2) Le Laboratoire de pharmacie galénique de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris possède maintenant un petit appareil construit sur les indications de M. H. HÉRISSEY, dont le bain-marie d'une contenance d'environ 20 litres est disposé de telle sorte qu'on peut facilement y projeter les plantes fraîches sans qu'il y ait déperdition d'alcool.

Cette addition terminée, on laisse l'ébullition continuer pendant 20 minutes. Le ballon refroidi est pesé : il accuse une perte de poids de 31 gr. provenant de l'alcool perdu par évaporation, sans doute pendant l'addition des plantes fraîches. En effet, avant cette addition, le ballon pesait 4.750 gr. ; après l'opération, il aurait dû peser 4.750 gr. + 1.000 gr. de feuilles = 5.750 gr. ; il ne pesait plus que 5.719 gr., d'où une différence de 31 gr.

L'alcool, ainsi perdu, est remplacé par un même poids d'alcool à 90° ; on décante le liquide, on broye les feuilles (broyeur « *Universal* » dents n° 2), on remet le tout, feuilles broyées et alcool, dans le même ballon qu'on porte une seconde fois à l'ébullition pendant 20 minutes ; quand il est refroidi, on le pèse et on constate que son poids n'a pas varié.

On laisse alors les feuilles macérer pendant 10 jours en ayant soin d'agiter de temps en temps le ballon ; on filtre, on presse le résidu et on réunit les liquides : on obtient ainsi environ 3.705 cm³ d'alcoolature qui sont mis dans un flacon bien bouché que l'on garde au frais et à l'abri de la lumière.

B. — *Alcoolature faite à froid.* — Le second lot de 1.000 gr. de feuilles fraîches est broyé et mis aussitôt à macérer dans 4.000 cm³ d'alcool à 90° en présence d'une petite quantité de carbonate de chaux. On laisse en macération pendant 10 jours en ayant soin d'agiter de temps en temps le bocal ; on filtre ensuite, on presse le résidu et on réunit les liquides : on obtient ainsi environ 3.845 cm³ que l'on met dans un flacon bien bouché et que l'on conserve au frais et à l'abri de la lumière.

2. — Préparation des teintures (feuilles sèches).

Les deux lots de 1.000 gr. chacun de feuilles fraîches, mis à l'étuve à 30°-32°, pesaient, après dessiccation complète (20 jours), l'un 395 gr. et l'autre 397 gr. ; ils renfermaient donc 60 p. 100 d'eau environ.

A. — *Teinture faite à chaud.* — Le lot de 397 gr. de feuilles sèches a été broyé et projeté dans un ballon muni d'un réfrigérant ascendant et contenant 4.000 cm³ d'alcool à 90° + 603 mc³

d'eau distillée (représentant l'eau perdue pendant la dessiccation: 1.000 gr. de feuilles fraîches — 397 gr. feuilles sèches = 603 gr. d'eau) et un peu de carbonate de chaux, le liquide étant porté à l'ébullition que l'on maintient pendant 20'.

La macération dure 10 jours; on agite le liquide de temps en temps; on filtre ensuite, on presse le résidu, on réunit les liquides: on obtient ainsi environ 3.960 cm³ de teinture qui sont mis dans un flacon bien bouché et gardés au frais et à l'abri de la lumière.

B. — *Teinture faite à froid.* — Le lot de 395 gr. de feuilles sèches est broyé comme précédemment et mis à macérer dans un bocal contenant 4.000 cm³ d'alcool à 90° + 605 cm³ d'eau distillée (représentant l'eau perdue, par ce lot, pendant la dessiccation) et un peu de carbonate de chaux. Après 10 jours de macération, (avec agitation du liquide de temps à autre,) on filtre, on presse le résidu, on réunit les liquides: on obtient ainsi 3.960 cm³ de teinture qui sont mis dans un flacon bien bouché et gardés au frais et à l'abri de la lumière.

Dans ces quatre préparations je me suis donc toujours trouvé dans les mêmes conditions de dilution; je puis dire en effet que les alcoolatures et teintures, à chaud et à froid, ont été faites avec 1.000 gr. de feuilles fraîches (représentées, pour les teintures, par sensiblement 400 gr. de feuilles sèches + 600 gr. d'eau distillée) dans 4.000 cm³ d'alcool à 90°. Je puis dire ainsi que les principes solubles de 1.000 gr. de feuilles fraîches sont contenus dans 4.000 cm³ d'alcool à 90° + 600 cm³ d'eau = 4.600 cm³ de liquide, en négligeant le volume de l'extrait dissout. Je ramènerai donc les calculs des essais à l'invertine et à l'émulsine à 4.600 cm³ en faisant le raisonnement suivant: 4.600 cm³ de liquide contiennent sensiblement les principes solubles de 1.000 gr. de feuilles fraîches; 1 cm³ contiendra les principes solubles de $\frac{1.000}{4.600}$ et x cm³ employés dans les essais contiendront les principes solubles de $\frac{1.000 \times x}{4.600}$.

J'aurai donc ainsi la quantité de feuilles fraîches correspondant à chaque essai; on pourra alors facilement rapporter les déviations observées et les quantités de sucre réducteur trou-

vées dans les divers essais à celles qu'aurait données, dans les mêmes conditions, un liquide dont 100 cm³ eussent représenté 100 gr. de plantes fraîches, ce qui permettra de comparer rapidement les résultats obtenus et d'en faire ressortir les différences.

II. — Principe de la méthode biochimique.

La méthode biochimique que j'ai employée dans les différents essais à l'invertine et à l'émulsine des alcoolatures et des teintures alcooliques à chaud et à froid et dont je donnerai un peu plus loin l'application, a été imaginée en 1901 par BOURQUELOT (1).

Elle est si connue à l'heure actuelle, que je n'en dirai que quelques mots : elle repose sur la propriété que possède l'*invertine* d'hydrolyser le saccharose et l'*émulsine*, de dédoubler les glucosides en mettant, dans les deux cas, en liberté du sucre réducteur qui est dosé au moyen de la liqueur de Fehling (2) et dont la présence est décelée au polarimètre par une déviation à droite ou à gauche du plan de polarisation.

Cette réaction est la même que celle qui se passe avec les acides, mais la supériorité de l'invertine réside surtout dans ce fait qu'elle peut être considérée comme une réaction spécifique plus limitée. Si les acides, en effet, agissent sur tous les polysaccharides et les glucosides, l'invertine n'agit, au contraire, que sur certains sucres contenant une molécule de lévulose, comme le saccharose, le gentianose, le raffinose, le stachyose, et probablement aussi sur d'autres polysaccharides encore inconnus. Nous constaterons en effet, plus loin, dans les essais des alcoolatures, et des teintures alcooliques de la *Scille* que l'invertine a une certaine action sur cette plante qui semble

(1) BOURQUELOT. — Recherche, dans les végétaux, du sucre de canne, à l'aide de l'invertine, et des glucosides, à l'aide de l'émulsine ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XIV, 481, 1901 et *C. R.*, CXXXIII, 690, 1901.

(2) Dans certaines préparations, les liquides obtenus après distillation et défécation par le plomb étaient si colorés que l'on ne saisissait pas bien le moment exact où la réaction avec la liqueur de Fehling était terminée ; j'ai eu alors recours à la méthode de BERTRAND dont je donnerai, un peu plus loin, le principe.

pourtant ne pas renfermer de saccharose, mais un principe analogue à l'inuline.

« Il faut donc, avant de se prononcer, que les changements optiques trouvés concordent avec ceux que donne le calcul « en considérant tout le sucre réducteur, formé par l'invertine, « comme du sucre interverti, et c'est pourquoi l'on dose, par « la liqueur de Fehling, ce sucre réducteur.

« Si non, on doit admettre que l'organe essayé renferme un « ou plusieurs polysaccharides à poids moléculaire plus élevé « que celui du sucre de canne, renfermant du lévulose et du « glucose reliés entre eux comme ils le sont dans le saccha- « rose ».

BOURQUELOT et HÉRISSEY ont en effet démontré que, dans les sucres dédoublables par l'invertine, le lévulose existe relié au glucose, de telle sorte qu'on peut envisager ces sucres comme formés de saccharose combiné à un autre sucre : l'effet de l'invertine est de séparer le corps en lévulose, d'une part, et en glucose combiné, d'autre part, ce que ces auteurs expriment en disant que l'invertine « décroche » une molécule de lévulose. Le tableau suivant permettra de se rendre compte de cette manière de voir :

Sucre de canne = lévulose + glucose.

Gentianose.... = lévulose + glucose + glucose.

Raffinose..... = lévulose + glucose + galactose.

Hexotétrose... = lévulose + glucose + hexose + hexose.

« L'invertine peut donc être considérée comme le réactif du « sucre de canne libre ou combiné. »

L'invertine, dont je me suis servi, a été préparée suivant le procédé indiqué par BOURQUELOT : on triture au mortier de la levure fraîche des boulangers avec environ 8 fois son poids d'alcool; on laisse au repos jusqu'au lendemain; on essore à la trompe, on lave à l'alcool et on fait sécher rapidement à l'étuve à 30°-32°. Le produit ainsi préparé est réduit en poudre: il est très actif et ne paraît renfermer que de l'invertine.

Quant à la recherche et au dosage des glucosides au moyen de l'émulsine, la méthode suivie est calquée sur la méthode précédente. On sait en effet que l'émulsine a, pour propriété, de dédoubler certains corps à rôle physiologique encore peu

connu mais que l'on peut cependant considérer comme des aliments de réserve et qu'on appelle des glucosides. Ces corps sont dédoublés, sous l'action de l'émulsine, en donnant au polarimètre une déviation vers la droite et accusant à la liqueur de Fehling une augmentation de sucre réducteur sur la quantité trouvée dans le liquide avant l'addition de ce ferment : ces variations sont dues à la formation d'une certaine quantité de glucose aux dépens du glucoside existant dans la plante.

L'émulsine que j'ai employée a été préparée suivant le procédé indiqué par HÉRISSEY (1) : les amandes douces, placées pendant 1 à 2 minutes dans l'eau bouillante, sont égouttées, mondées et passées au broyeur « *Universal* » (dents n° 2); la poudre (ou plutôt la pâte) ainsi obtenue, est mise à macérer pendant 48 heures dans son poids d'eau distillée et d'eau chloroformée saturée (à parties égales). On passe ensuite, avec expression, à travers une étamine mouillée ; le liquide obtenu est alors additionné d'acide acétique cristallisable (140 gouttes environ pour 1.000 gr. d'amandes douces) ; après plusieurs agitations, on laisse au repos et on filtre sur un filtre mouillé ; on additionne alors le liquide filtré d'alcool à 90° (8.000 cm³ environ pour 1.000 gr. d'amandes douces) et on recueille le précipité formé, sur un filtre sans pli. On lave ce précipité avec un volume à parties égales d'alcool et d'éther ; on dessèche dans le vide sulfurique et à l'étuve à 30°-32° ; on réduit, enfin, en poudre le précipité complètement desséché.

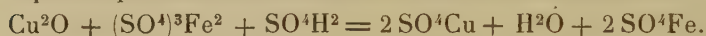
Mais le ferment, ainsi obtenu, n'est pas un ferment unique ; c'est plutôt un ensemble de ferments parmi lesquels on retrouve des traces d'invertine pouvant dédoubler le saccharose et, c'est pourquoi, afin d'éviter toute interprétation erronée ou fausse, on dose le saccharose avant de faire agir l'émulsine.

Pour terminer enfin l'exposé de la méthode biochimique, je dirai quelques mots du dosage du sucre réducteur. Ce dosage a presque toujours été effectué en laissant tomber peu à peu le liquide sucré dans la liqueur de Fehling portée à l'ébullition : le terme de la réaction est marqué par la décoloration de la liqueur cuprique. Mais certains liquides étaient trop colorés,

(1) H. HÉRISSEY. — Recherches sur l'émulsine. *Thèse Doct. Univ. (Pharm.)*, Paris, 1899.

même après défécation par le sous acétate de plomb, pour pouvoir être examinés au polarimètre ou dosés avec précision. Dans ces cas, j'ai dû me débarrasser de cette coloration en précipitant, par un courant d'hydrogène sulfuré, l'excès de plomb qui se trouvait dans ces solutions; il se formait un précipité noir de sulfure de plomb et, après filtration, le liquide était généralement assez limpide pour pouvoir être facilement examiné au polarimètre. Mais, afin d'éviter, avec ce dernier liquide et la liqueur Fehling, une formation de sulfure noir de cuivre (par suite d'un excès d'H²S dans le liquide sucré) qui ne permettait plus l'exactitude des résultats, j'ai préféré avoir recours au procédé de dosage indirect, où la coloration des liquides importe peu et dont le principe a été donné par MOHR (1) et la technique précisée par G. BERTRAND (2).

Cette méthode repose sur le principe suivant : on dissout l'oxyde de cuivre formé dans une solution acide de sulfate ferrique, ce qui donne du sulfate de cuivre et du sulfate ferreux :



Le sel ferreux est alors dosé à l'aide d'une solution titrée de permanganate de potasse : on obtient ainsi le poids de cuivre réduit correspondant.

III. — Application de la méthode biochimique.

Pour bien mettre en lumière la technique de cette méthode, je donnerai en détail, pour n'y plus revenir dans le courant de cette étude, l'un des essais faits sur l'alcoolature à chaud de feuilles de *laurier-cerise*, essai où les résultats optiques trouvés ont parfaitement concordé avec les résultats obtenus par le calcul.

Voici donc comment j'ai opéré : 750 cm³ d'alcoolature à chaud sont distillés au bain-marie, sous pression réduite, et en présence d'un peu de carbonate de chaux. L'extrait sec obtenu est repris par une quantité d'eau thymolée saturée suffisante pour faire, après filtration et lavages des pro-

(1) MOHR. — *Zeitschrift f. analyt. Chim.*, XII, 296-299, 1873.

(2) G. BERTRAND. — Le dosage des sucres réducteurs. *Bull. Soc. chimique* (3), XXXVI, 1287-1299, 1906.

duits insolubles, un volume de 163 cm³ : cette solution correspond sensiblement à 163 gr. de plante fraîche (1).

Une partie (20 cm³) de ce liquide (liquide A) sert de témoin ; après l'avoir déféqué par 2 cm³ de sous-acétate de plomb liquide, on y dose le sucre réducteur et on y détermine la déviation polarimétrique au tube de deux décimètres.

L'autre partie (liquide B) est additionnée d'invertine (1 gr.) et mise à l'étuve à 30°-32° ; elle est essayée à plusieurs reprises et lorsque l'action de ce ferment est terminée (au bout de 6 jours) on défèque avec le sous-acétate de plomb liquide, dans les mêmes proportions que précédemment, on détermine la déviation polarimétrique et on dose le sucre réducteur formé.

Voici les résultats que j'ai obtenus pour 100 cm³ de liquide représentant 100 gr. de plante fraîche et pour le sucre réducteur exprimé en glucose :

I. — Liquide A (témoin) :

Déviation ($l = 2$).....	+ 16'
Sucre réducteur pour 100 cm ³	1 gr. 219

II. — Liquide B (après invertine) :

Déviation ($l = 2$).....	— 2°24'
Sucre réducteur pour 100 cm ³	2 gr. 809

Il y a donc, sous l'action de l'invertine, un retour à gauche de 2°40' avec formation de 1 gr. 590 de sucre réducteur. Or c'est bien du sucre interverti, car le calcul établit que 1 gr. 590 de sucre réducteur représentent à 17° (pour $\alpha_r = - 19^{\circ}5$) une déviation gauche de 37' ; ils proviennent de 1 gr. 590 $\times \frac{342}{360} = 1$ gr. 510 de sucre de canne dont la déviation droite était de 2° (pour $\alpha_D = + 66^{\circ}6'$). Si donc la conclusion est juste, la déviation

(3) En effet on a traité 1.000 gr. de feuilles fraîches (contenant 600 gr. d'eau) par 4.000 cm³ d'alcool à 90° bouillant ; après l'opération le poids primitif a été rétabli : la solution renferme donc, en ne tenant pas compte du volume des matières dissoutes, 4.000 cm³ d'alcool à 90° + 600 cm³ d'eau, c'est à dire 4.600 cm³ dont 750 cm³ représentent $\frac{1.000 \times 760}{4.600} = 163,26$ (sensiblement 163 gr.). Ce même raisonnement s'applique à toutes les autres opérations.

primitive (+ 16'') a dû subir un retour vers la gauche de la somme de ces deux déviations soit 2°37' : la déviation trouvée étant de 2°40' on peut dire que la concordance est aussi parfaite que possible.

Enfin sur le restant du liquide B on fait agir l'émulsine ; à cet effet, on porte le flacon, contenant le liquide A, au bain-marie bouillant, pendant 20' et, dans ce liquide refroidi (liquide C), on ajoute un peu d'émulsine (0 gr. 25) ; on reporte le flacon à l'étuve à 30°-32°. Au bout de 6 à 8 jours, l'action de ce ferment étant terminée, on dose de nouveau le sucre réducteur formé et on détermine la déviation polarimétrique.

III. — Liquide C (après émulsine) :

Déviation ($l = 2$).....	+ 30'
Sucre réducteur pour 100 cm ³	4 gr. 361

Sous l'action de l'émulsine on constate donc un retour de la déviation vers la droite de 2°54' avec formation de 1 gr. 552 de sucre réducteur : or ce sucre n'est autre que du glucose provenant du dédoublement du glucoside cyanhydrique, contenu dans la plante fraîche.

Cette réaction est bien connue ; on sait, en effet, que ce glucoside donne, par dédoublement, du glucose δ , de l'acide cyanhydrique et de l'aldéhyde benzoïque.

CHAPITRE III.

Alcoolatures et teintures alcooliques préparées à chaud et à froid.

A. — Alcoolatures et teintures alcooliques de **FEUILLES** préparées à chaud et à froid.

1^o FEUILLE DE LAURIER-CERISE

(*Prunus Laurocerasus* L.)

Comme on vient de le voir, dans le chapitre précédent, les feuilles de laurier-cerise, récoltées aux environs de Paris, le 9 décembre 1907, ont été réparties en quatre lots de 1.000 grammes chacun ; deux lots ont servi à faire immédiatement les alcoolatures à chaud et à froid ; les deux autres, desséchés à l'étuve (à 30° — 32°), ont servi à préparer ensuite, selon la méthode précédemment indiquée, les teintures alcooliques à chaud et à froid.

Si les préparations, conservées au frais et à l'abri de la lumière, dans des flacons hermétiquement bouchés, possédaient, au bout de plusieurs mois, à peu près la même teinte verdâtre (quoique cependant l'alcoolature et la teinture faites à chaud paraissent légèrement moins vertes), l'odeur qu'elles dégagent

diffère sensiblement : l'alcoolature à froid et les deux teintures à chaud et à froid présentent en effet une odeur d'acide cyanhydrique plus prononcée que celle donnée par l'alcoolature à chaud.

Aucune de ces alcoolatures ni teintures ne donne (après environ deux ans de préparation) de coloration bleue directement avec la teinture fraîche de résine de gaïac seule : il nous est donc permis de penser que ces préparations ne renferment pas d'oxydase.

Mais, par addition à la teinture fraîche de résine de gaïac d'un peu de macération aqueuse de gruau, les teintures à chaud et à froid, seules, donnent une coloration franchement bleue alors que la réaction est presque négative pour les deux alcoolatures (1).

Cette oxydation est vraisemblablement due à la décomposition d'un peroxyde qui donne naissance à de l'oxygène actif lequel détermine l'oxydation de l'acide gaïaconique. « Il existe, « en effet, dans certains médicaments et en particulier dans « les teintures, des composés qui s'oxydent spontanément à « l'air sous l'influence de l'oxygène, de l'eau et de la lumière. « Ce sont ces composés que TRAUBE a appelés corps autoxydables. Or, chaque fois qu'une de ces autoxydations se « produit, il se forme en même temps de l'eau oxygénée ou un « peroxyde analogue » (2).

Ces deux teintures, à chaud et à froid, ont donc été petit à petit le siège de phénomènes d'autoxydation.

Je ne décrirai en détail aucun des essais à l'invertine et à l'émulsine de ces préparations, ayant donné le type de ces essais dans le chapitre précédent ; je rappellerai simplement que j'ai fait une solution d'un volume de 163 cm³ représentant 163 gr. de feuilles fraîches et que les résultats donnés sont ramenés à 100 cm³ = 100 gr. de plante fraîche.

(1) BOURQUELOT avait déjà remarqué que certaines teintures donnaient cette réaction (teintures de valériane, aconit, arnica, etc.) : Etude sur les altérations des médicaments par oxydation, XII^e Congrès international de Médecine (Section de Thérapeutique), 1900.

(2) H. HÉRISSEY. — Altérations et conservation des médicaments chimiques et galéniques ; *Thèse d'agrégation (Pharmacie)* Paris, 95, 1909.

Essai des alcoolatures à l'invertine et à l'émulsine

(feuilles fraîches).

A. — *Alcoolature faite à chaud.* — L'expérience, conduite selon la méthode précédemment décrite, a donné les résultats suivants pour des essais faits à des époques différentes :

α = rotation; SR = sucre réd.; l = 2; 100 cm ³ = 100 gr. de feuilles fraîches					
DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à gauche de la déviation et SR formé pour 100 gr. de pl. fraîche.	Liquide C après émulsine	Retour à droite de la déviation et SR formé pour 100 gr. de pl. fraîche.
mai 1908	α +16' (1)	— 2° 24'	2° 40'	+ 30'	2° 54'
	SR 1,219 (2)	2,809	1,590	4,361	1,552
octobre 1908	α + 40'	— 2° 9'	2° 49'	+ 48'	2° 57'
	SR 0,957	2,770	1,823	4,285	1,515

(1) Si les déviations et les quantités de sucre réducteur ne correspondent pas exactement aux déviations et aux quantités de sucre réducteur qui ont été données dans le *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXX, 49, 1909, cela provient de ce que, ici, tous les résultats sont rapportés à 100 cm³ de liquide = 100 gr. de feuilles fraîches.

(2) Les quantités de sucre réducteur ou autre sont dans toute cette étude toujours exprimés en grammes ; il en est de même pour les glucosides et les alcaloïdes qui ont été dosés.

Premier essai. — On observe donc, sous l'action de l'invertine, un retour à gauche de 2°40' avec formation de 1 gr. 590 de sucre réducteur ; ces données, comme on l'a vu précédemment, correspondent à la présence de sucre interverti provenant d'un dédoublement de saccharose, car les changements optiques observés correspondent à ceux que donne le calcul (différence 3').

Sous l'action de l'émulsine on observe un retour à droite de 2°54' avec formation de 1 gr. 552 de sucre réducteur, indiquant ainsi la présence d'une certaine quantité de glucoside (*prulaurasine*).

Deuxième essai.— Dans ce second essai on remarque que le retour à gauche, après invertine, est (bien qu'un peu plus élevé) sensiblement le même que celui du premier essai; il est à remarquer cependant que la déviation du liquide A (témoin) de ce second essai est un peu plus élevée que celle du liquide A (témoin) du premier essai (+ 40' au lieu de + 16'). Il semble donc que cette alcoolature, faite à chaud, a subi quelque changement au point de vue des principes hydrolysables par l'invertine et cela pendant le temps qui a séparé les deux essais.

Quant au changement de déviation vers la droite, provoqué par l'émulsine, et à la quantité de sucre réducteur formé pour ce retour, ils sont sensiblement les mêmes dans les deux essais : on est donc amené à dire que, à ce point de vue, l'alcoolature à chaud n'a pas changé de composition même après 10 mois de préparation.

B. — *Alcoolature faite à froid.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné, pour les deux essais, les résultats suivants :

α = rotation; SR = sucre réd.; l = 2; 100 mc ³ = 100 gr. de feuilles fraîches					
DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à gauche de la déviation et SR formé pour 100 gr. de pl. fraîche.	Liquide C après émulsine	Retour à droite de la déviation et SR formé pour 100 gr. de pl. fraîche.
mai { α	— 1° 47'	— 2° 14'	27'	+ 4'	2° 18'
1908 { SR	2,248	2,486	0,238	3,740	1,254
octobre { α	— 1° 21'	— 2° 2'	41'	+ 7'	2° 9'
1908 { SR	2,305	2,670	0,365	3,767	1,097

Par ces résultats, comparés à ceux de l'alcoolature à chaud, on constate :

1° Que l'alcoolature à froid est lévogyre alors que l'alcoolature à chaud était dextrogyre et que le retour à gauche, après invertine, est très sensiblement moins élevé dans ces deux essais que dans les deux essais de l'alcoolature à chaud (27' et 41' au lieu de 2°40' et 2°49'), ce qui permet de penser que le saccharose a été en partie dédoublé sous l'action de l'invertine contenue dans la plante fraîche, et cela, sans doute, au moment du broyage de la drogue, alors que le ferment n'était pas encore détruit par l'alcool ;

2° Que le retour à droite, sous l'influence de l'émulsine est, dès le premier essai (5 mois après la préparation), plus faible pour l'alcoolature à froid que pour l'alcoolature à chaud (2°18' au lieu de 2°54') correspondant aussi à une quantité proportionnellement moindre de sucre réducteur (1 gr. 254 au lieu de 1 gr. 552) ;

3° Que ce retour de la déviation vers la droite est aussi, dans le second essai de cette alcoolature, plus faible que le retour à droite du premier essai (2°9' au lieu de 2°18'), d'où il semblerait que, si le glucoside cyanhydrique a été en partie dédoublé au moment du broyage de la plante, sous l'action d'un ferment analogue à l'émulsine, le dédoublement ne s'est pas arrêté là : l'action de l'enzyme a continué, un peu, dans l'alcoolature à froid.

De la comparaison de ces deux alcoolatures, nous pouvons conclure que l'alcoolature à chaud de feuille de laurier-cerise est la préparation la plus stable et celle qui renferme le plus de principe actif glucosidique.

Essai des teintures alcooliques à l'invertine et à l'émulsine (feuilles sèches).

A. — *Teinture faite à chaud.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné, pour les deux essais, les résultats suivants :

α = rotation ; SR = sucre réd. ; l = 2 ; 100 cm ³ = 100 gr. de feuilles fraîches					
DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 gr. de pl. fraiche.	Liquide C après émulsine	Retour à <i>droite</i> de la déviation et SR formé pour 100 gr. de pl. fraiche.
mai 1908	α — 3° 31'	— 4° 49'	1° 18'	— 1° 58'	2° 51'
	SR traces	0,884	0,884	1,930	1,046
octobre 1909	α — 3° 14'	— 4° 20'	1° 6'	— 1° 29'	2° 51'
	SR traces	0,724	0,724	1,849	1,125

Ces résultats nous permettent de faire quelques constatations intéressantes ; nous remarquons en effet :

1° Que, si la déviation des liquides A (témoins) de cette teinture est fortement plus lévogyre que la déviation des liquides A (témoins) de l'une ou de l'autre des alcoolatures à chaud ou à froid (— 3°31' au lieu de + 16' et — 1°47'), la quantité de sucre réducteur, au lieu d'augmenter, a, au contraire, tellement diminué, que ce dernier ne se trouve plus qu'à l'état de traces (1) ;

2° Que les reculs à gauche de la déviation, après invertine, de ces deux essais sont sensiblement moins élevés que les reculs à gauche de l'alcoolature à chaud (1°18' au lieu de 2°40'), avec une quantité de sucre réducteur proportionnellement moindre ;

3° Que, enfin, au point de vue glucosidique et pour ces deux essais, ni la quantité de sucre réducteur formé sous l'action de l'émulsine, ni le retour vers la droite de la déviation n'ont sensiblement varié au bout de plusieurs mois : tout comme l'alcoolature à chaud, la teinture à chaud est donc restée

(1) Cette diminution de sucre réducteur, par rapport au sucre réducteur trouvé pour les alcoolatures, sera constatée pour toutes les teintures de feuilles examinées : aconit, belladone, digitale.

semblable à elle-même, du moins en ce qui concerne les glucosides. Cependant, si, pour l'une, le retour à droite de 2°54' correspond à 1 gr. 552 de sucre réducteur, pour l'autre, le retour à droite de 2°51' ne correspond plus qu'à 1 gr. 046 de sucre réducteur au lieu de 1 gr. 477 que théoriquement on aurait dû trouver.

Ces remarques nous laissent donc penser que des changements importants se sont produits pendant la dessiccation, aussi bien dans les principes hydrolysables par l'invertine que dans les glucosides dédoublables par l'émulsine : pour ce dernier cas, l'hypothèse sera d'ailleurs confirmée par la diminution, dans la drogue, du principe cyanhydrique.

B. — *Teinture faite à froid.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné, pour trois essais faits à des époques différentes, les résultats suivants :

α = rotation ; SR = sucre réd. ; 1 = 2 ; 100 cm ³ = 100 gr. de feuilles fraîches					
DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à gauche de la déviation et SR formé pour 100 gr. de pl. fraîche	Liquide C après émulsine	Retour à droite de la déviation et SR formé pour 100 gr. de pl. fraîche
mai 1908	α — 6° 1'	— 6° 38'	37	— 2° 39'	3° 59'
	SR 0,287	0,647	0,360	2,120	1,473
octobre 1908	α — 5° 42'	— 6° 6'	24'	— 2° 18'	3° 48'
	SR 0,407	0,675	0,268	2,076	1,401
nov. 1908	α — 5° 42'	— 6° 6'	24'	— 2° 9'	3° 57'
	SR 0,407	0,675	0,268	2,117	1,442

Par ces résultats nous remarquons :

1° Que les déviations des trois liquides A (témoins) de ces trois essais sont encore plus fortement lévogyres que les dévia-

tions des liquides A des essais de la teinture à chaud : par contre, le sucre réducteur a légèrement augmenté (0 gr. 287 et 0 gr. 407 au lieu de traces pour la teinture à chaud) ; mais on remarquera, par le tableau ci-après, que les liquides A (témoins) des deux teintures à chaud et à froid, contiennent quand même moins de sucre réducteur que les liquides A (témoins) des deux alcoolatures :

PREMIERS ESSAIS des :	Sucre réducteur pour 100 cm ³ =100 g. de feuilles fraîches.
Alcoolature à chaud.....	1,219
Teinture à chaud.....	traces
Alcoolature à froid.....	2,248
Teinture à froid.....	0,287

2° Que le retour à gauche, après invertine, a sensiblement diminué (37' et 24' au lieu de 1°18').

Il semble donc que, soit pendant la macération des feuilles sèches dans l'alcool (à 80° environ), soit après, pendant le temps qui a séparé le moment de la préparation de celui de l'essai, il y a eu dédoublement, sous l'action de causes inconnues, des principes hydrolysables par l'invertine et que ce dédoublement a même continué pendant le temps qui a séparé le deuxième essai du premier (5 mois).

3° Enfin, en considérant le tableau ci-joint des actions produites par l'émulsine et rapportées à 100 grammes de feuilles fraîches, nous pourrions encore faire de très intéressantes constatations :

PRÉPARATIONS	RETOUR à droite	SUCRE réducteur formé
Alcoolature à chaud....	1 ^{er} essai. 2° 54'	1,552
	2 ^e essai.. 2° 54'	1,448
Alcoolature à froid.....	1 ^{er} essai. 2° 18'	1,254
	2 ^e essai.. 2° 9'	1,097
Teinture à chaud.....	1 ^{er} essai. 2° 51'	1,046
	2 ^e essai.. 2° 51'	1,125
Teinture à froid.....	1 ^{er} essai. 3° 59'	1,473
	2 ^e essai.. 3° 48'	1,401
	3 ^e essai.. 3° 57'	1,442

Nous remarquerons ainsi que la teinture à froid donne, sous l'influence de l'émulsine, un retour vers la droite beaucoup plus élevé que ne donne l'alcoolature à chaud ; mais, par contre, la quantité de sucre réducteur formé est plus faible, pour la teinture à froid, que pour l'alcoolature à chaud.

En considérant seulement les retours à droite donnés par le polarimètre, nous serions tentés de dire que le glucoside cyanhydrique se trouverait en plus grande quantité dans la teinture à froid que dans n'importe quelle autre préparation ; et que, par conséquent, il s'en serait formé pendant la dessiccation ou sous l'action de l'alcool froid sur les feuilles sèches, pendant la macération.

Mais, en considérant attentivement les quantités de sucre réducteur formé, nous verrons que ces quantités ne correspondent plus du tout entre elles : si, pour 1 gr. 552 de sucre réducteur nous avons un retour à droite de 2°54' dans le cas de l'alcoolature à chaud, nous avons, par contre, pour 1 gr. 473 de sucre réducteur, un retour à droite de 3°59' dans le cas de

la teinture à froid : pour la même quantité de sucre réducteur formé, nous trouvons une différence de plus de 1°.

Il y avait dès lors intérêt à doser la quantité d'acide cyanhydrique que les diverses préparations étudiées étaient susceptibles de fournir sous l'action de l'émulsine.

Dosage de l'acide cyanhydrique.

Nous avons opéré de la façon suivante : 250 cm³ de chacune de ces préparations sont distillés au bain marie, sous pression réduite, jusqu'à siccité : le résidu de chaque ballon est repris par 500 cm³ d'eau distillée ; on ajoute 0 gr. 50 d'émulsine et on abandonne les ballons, bien bouchés, à la température du laboratoire. Au bout de plusieurs jours, l'action de l'émulsine étant terminée, on ajoute dans les ballons 1 gr. d'acide tartrique et on distille.

On recueille exactement 250 cm³ de distillat dans lequel on dose l'acide cyanhydrique par le procédé LIEBIG DENIGES dont le principe est basé sur la réaction suivante : quand on verse une solution d'azotate d'argent dans une solution de cyanure d'ammonium additionnée d'une petite quantité d'iodure de potassium, il ne se forme tout d'abord qu'un cyanure double d'argent et d'ammonium, lequel est soluble ; mais, quand tout l'acide cyanhydrique est entré en combinaison, la première goutte du réactif, rencontrant l'excès d'iodure de potassium, suffit à donner un précipité d'iodure d'argent insoluble : l'apparition de ce précipité rend compte de la fin de l'opération.

On se sert donc d'une solution d'azotate d'argent titrée dont 1 cm³ = 0 gr. 0027 HCN en opérant de la façon suivante : 100 cm³ de liquide distillé sont additionnés de 15 gouttes de lessive de soude, de 10 cm³ d'AzH³ et de 1 cm³ de KI à 1/10 ; c'est dans cette solution que l'on fait tomber la solution argentique titrée.

Voici les résultats, ramenés à 100 cm³ = 100 gr. de feuilles fraîches, que j'ai obtenus :

PRÉPARATIONS	HCN pour 100 gr. de feuilles fraîches
Alcoolature à chaud.....	0,1254
— à froid	0,0856
Teinture à chaud.....	0,0844
— à froid	0,0384

Nous constatons donc, par ces résultats, que l'alcoolature faite à chaud est la préparation qui donne la plus grande quantité de glucoside cyanhydrique.

Quant à la teinture à froid, qui donnait, sous l'action de l'émulsine, un retour à droite très élevé (3°59'), c'est la préparation qui donne le moins d'acide cyanhydrique et contient, par conséquent, le moins de glucoside.

En résumé, ces résultats nous amènent à cette principale conclusion que l'alcoolature faite à chaud est la préparation, — pour les feuilles de laurier-cerise — la plus riche en glucoside cyanhydrique actif et la plus stable.

2° FEUILLES D'ACONIT

(*Aconitum Napellus* L.).

Les feuilles d'aconit. mondées, ont été traitées à l'état frais, (mai 1908), quelques jours après leur récolte ; elles ont servi à faire, selon la méthode précédemment décrite, les alcoolatures et les teintures alcooliques à chaud et à froid.

Ces feuilles, provenant d'une seule récolte, ont été réparties en quatre lots de 750 gr. chacun ; deux ont servi à faire immédiatement, avec 4.000 cm³ d'alcool à 90°, l'alcoolature à chaud et l'alcoolature à froid ; les deux autres, soumis à la dessiccation (étuve à 30°-32°) — sans que les feuilles aient été coupées — ont perdu chacun environ 648 gr. d'eau (86,5 p. 100). Ces deux derniers lots ont servi à préparer, avec 4.000 cm³ d'alcool à 90°, les teintures à chaud et à froid en ayant soin de remplacer l'eau évaporée pendant la dessiccation par la même quantité d'eau distillée.

Ces préparations, conservées au frais, à l'abri de la lumière et dans des flacons hermétiquement bouchés, possèdent toutes une même coloration verdâtre ; j'ai remarqué cependant que les préparations faites à chaud sont légèrement moins verdâtres que les préparations faites à froid et paraissent, sous une faible épaisseur, et après plusieurs mois d'existence, d'une coloration jaune rougâtre.

On sait que LÉPINOIS (1) a remarqué que « les feuilles et les racines fraîches d'aconit et de belladone renferment des oxydases capables de fixer l'oxygène de l'air sur certains principes contenus dans ces plantes et d'amener ainsi des modifications notables dans leur couleur, leur composition et celle des médicaments dont elles sont la base ». Comme aucune de mes préparations ne donnait (après deux ans de préparation) de réaction positive directement avec la teinture fraîche de résine de gaïac, il est permis de conclure que les oxydases, contenues dans les feuilles fraîches, doivent être détruites, aussi, par

(1) A. LÉPINOIS. — *Loc. cit.*.

l'alcool froid, sinon immédiatement (ce qui d'ailleurs n'a pas été vérifié), du moins au bout de plusieurs mois de préparation.

Cependant, si, avec la teinture fraîche de résina de gaïac seule, on n'obtient pas de coloration bleue, cette dernière apparaît franchement lorsqu'on ajoute un peu de macération aqueuse de gruau : toutes ces préparations ont donc été, peu à peu, le siège de phénomènes d'autoxydation et la coloration bleue ainsi obtenue est vraisemblablement due, ainsi que nous l'avons dit pour les feuilles de laurier-cerise, à la décomposition d'un peroxyde qui donne naissance à de l'oxygène actif, lequel détermine l'oxydation de l'acide gaïaconique.

Essai des alcoolatures à l'invertine et à l'émulsine

(feuilles fraîches).

A.— *Alcoolature faite à chaud* (essai fait en avril 1909, c'est-à-dire après environ un an de préparation).

L'expérience a été conduite comme précédemment : on a pris, pour ces essais, 1.000 cm³ de colature qui ont été distillés au bain-marie, sous pression réduite, jusqu'à consistance d'extrait sec lequel a été repris par une quantité d'eau thymolée saturée suffisante pour faire un volume de 160 cm³ : cette solution correspond à environ 160 gr. de feuilles fraîches (1).

Les lectures des déviations polarimétriques ont été faites dans les liquides A, B et C, après défécation par le sous acétate de plomb liquide et précipitation de l'excès de plomb par un courant d'hydrogène sulfuré ; les dosages du sucre réducteur ont été faits, au moyen de la méthode de МОНН arrangée par BERTRAND, mais immédiatement après la défécation par le sous-acétate de plomb liquide, avant le traitement par l'hydrogène sulfuré (2).

(1) Le liquide après défécation par le plomb était encore trop coloré pour pouvoir facilement y déterminer la déviation polarimétrique, mais pour le dosage du sucre réducteur par le procédé BERTRAND, la coloration ne gêne nullement.

(2) En effet on a traité 750 gr. de feuilles fraîches (renfermant 648 gr. d'eau) par 4.000 cm³ d'alcool à 90° à l'ébullition et, après l'opération, on a

Voici les résultats que j'ai obtenus pour $100 \text{ cm}^3 = 100 \text{ gr.}$ de feuilles fraîches :

α = rotation ; SR=sucre réd.; l=2; 100 cm ³ = 100 gr. de feuilles fraîches (après H ² S) (avant H ² S)					
DATE de l'essai	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à <i>droite</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches
Avril 1909	α + 40'	+ 10'	30'	+ 10'	0
	SR 0,525	0,870	0,345	0,870	0

Il y a donc, sous l'action de l'invertine, un retour vers la gauche de 30' avec formation de 0 gr. 345 de sucre réducteur ; ces données correspondent à la présence de sucre interverti provenant vraisemblablement d'un dédoublement de saccharose car les déviations polarimétriques observées correspondent à celles que donne le calcul (différence 3') (1).

Quant à l'émulsine, elle n'a amené aucun changement ni dans les propriétés optiques ni dans la quantité de sucre réducteur du liquide B ; on peut donc en conclure que l'alcoolature à chaud de feuilles d'aconit ne contient aucune trace de principe glucosidique (2).

rétabli le poids primitif. La solution renferme donc (si on ne tient pas compte du volume des matières dissoutes) 4.000 cm^3 d'alcool à $90^\circ + 648 \text{ cm}^3$ d'eau = 4.648 cm^3 dont 1.000 cm^3 représentent $\frac{750 \times 1.000}{4.648} = 161,33$ sensiblement 160 gr. Ce même raisonnement s'applique aux autres opérations.

(1) Le sucre, sur lequel l'invertine a agi, est vraisemblablement du saccharose, car dans les racines sèches d'aconit du commerce c'est ce sucre que j'ai pu — ainsi qu'on le verra plus loin — isoler et caractériser.

(2) Nous verrons plus loin que l'alcoolature à chaud de racines d'aconit donne, après émulsine, un faible retour à droite de 8' avec formation de 0 gr. 077 de sucre réducteur.

B. — *Alcoolature faite à froid.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné les résultats suivants :

α = rotation; SR=sucre réd.; 1=2; 100 cm ³ = 100 gr. feuilles fraîches (après H ² S) (avant H ² S)					
DATE de l'essai	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à <i>droite</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches
Avril 1909	α + 20'	+ 10'	10'	+ 10'	0
	SR 0,735	0,870	0,135	0,870	0

On remarque par ces résultats :

1°) Que la déviation du liquide A (témoin) est ici moins élevée que celle du liquide A (témoin) de l'alcoolature à chaud (+ 20' au lieu de + 40');

2°) Que la quantité de sucre réducteur de ce liquide A (témoin) est plus élevée que celle du liquide A (témoin) de l'alcoolature à chaud (0 gr. 735 au lieu de 0 gr. 525);

3°) Que enfin le recul à gauche, après invertine, est ici moins élevé que celui de l'alcoolature à chaud (10' au lieu de 30').

Il est donc probable que le saccharose, contenu dans la plante fraîche, a été en partie dédoublé sous l'action d'un ferment et cela, sans doute, au moment du broyage des feuilles fraîches.

Comme l'émulsine a été sans action sur le liquide B, nous pouvons en conclure que cette alcoolature à froid ne contient pas non plus de principe glucosidique (1).

(1) Nous remarquerons, plus loin, que l'alcoolature à froid de racines d'aconit donne une déviation à droite, après émulsine, de 4', qui disparaît après plusieurs mois de préparation.

Essai des teintures alcooliques à l'invertine et à l'émulsine
(feuilles sèches).

Teintures faites à chaud et à froid. — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné, pour ces deux teintures, les résultats identiques suivants :

α = rotation; SR=Sucre réd.; l=2; 100 cm ³ = 100 gr. de feuilles fraîches (après H ² S) (avant H ² S)					
DATE des essais Avril 1909	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à gauche de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à droite de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches
Teinture à chaud	α	0°	0°	0	0
	SR	0,420	0,420	0	0
Teinture à froid	α	0°	0°	0	0
	SR	0,420	0,420	0	0

Ces résultats nous laissent supposer que pendant la dessiccation les feuilles d'aconit ont subi certains changements plus ou moins importants. En effet :

1° Les déviations des liquides A (témoins) et les retours à gauche, après invertine, sont nuls;

2° La quantité de sucre réducteur des liquides A (témoins) a légèrement diminué, par rapport à la quantité de sucre réducteur donné par les liquides A (témoins) des deux alcoolatures comme on le remarquera par le tableau ci-joint :

PRÉPARATIONS	Sucre réduct. pour 100 cm ³ = 100 gr. de feuilles fraîches
Alcoolature à chaud.....	0,525
Teinture à chaud.....	0,420
Alcoolature à froid.....	0,735
Teinture à froid.....	0,420

D'où il résulte que pendant la dessiccation il y a eu disparition non seulement du saccharose, mais encore d'une petite quantité de sucre réducteur, fait déjà signalé à propos des feuilles de laurier-cerise.

Dosage des alcaloïdes

(par la méthode silicotungstique du Codex).

Pour le dosage des alcaloïdes dans ces diverses préparations, j'ai suivi, à peu de chose près, la méthode indiquée par le Codex de 1908 : 500 cm³ de colature sont distillés au bain-marie, sous pression réduite, jusqu'à consistance d'extrait sec qu'on délaye dans 25 cm³ d'eau distillée. On ajoute 10 cm³ d'acide azotique au dixième. On introduit le tout dans une ampoule à décantation et on ajoute 5 cm³ d'AzH³ officinal et 100 cm³ d'éther rectifié : on agite fortement pendant quelques instants et on laisse au repos. On sépare ensuite l'éther que l'on recueille dans une seconde ampoule.

On recommence deux fois encore l'épuisement de la solution ammoniacale avec chaque fois 100 cm³ d'éther que l'on joint aux premiers.

Les liquides éthérés étant réunis, on y verse 10 cm³ d'acide azotique au dixième et 10 cm³ d'eau distillée : on agite fortement et on laisse déposer.

On soutire la solution acide dans un vase à précipitation chaude ; on lave l'éther à quatre reprises différentes avec 20 cm³ d'eau distillée et on réunit les eaux de lavage à la solution acide ; on chasse, enfin, l'éther au bain-marie.

Après refroidissement, on verse dans le vase à précipité 15 cm³ d'une solution d'acide silicotungstique à 5 % et 20 cm³ d'acide azotique au dixième. On chauffe le tout à feu nu jusqu'à commencement d'ébullition ; on laisse refroidir, on abandonne au repos 24 heures.

On recueille, sur un filtre sans pli, le précipité de silicotungstate, on lave à l'eau distillée froide jusqu'à ce que le liquide filtré ne donne plus de réaction acide avec le tournesol ; on fait sécher le filtre et le précipité à l'étuve à 100° et on calcine le

tout dans une capsule tarée que l'on porte dans un dessiccateur à SO^4H^2 jusqu'à ce que le poids ne varie plus.

Le poids du résidu calciné, multiplié par 0 gr. 793, puis par 2, donne le poids d'alcaloïdes totaux contenus dans 1000 cm^3 de liquide.

Voici les résultats que j'ai obtenus (dosages faits en avril 1909) :

PRÉPARATIONS	Pour 500 cm^3 de colature	Pour 100 gr. de feuilles	
		fraîches	sèches
Alcoolature à chaud.....	0,0602	0,0746 ⁽¹⁾	0,5525 ⁽²⁾
Alcoolature à froid.....	0,0452	0,0560	0,4148
Teinture à chaud.....	0,0412	0,05111	0,3785
Teinture à froid.....	0,0414	0,05134	0,3802 ⁽³⁾

(1) Ces chiffres sont obtenus par le raisonnement suivant : si 500 cm^3 de colature donnent 0,0602 d'alcaloïdes, 4,648 cm^3 donneront

$$\frac{0,0602 \times 4,648}{500} = 0,5601 ;$$

cette quantité correspond à 750 gr. de feuilles fraîches, et 100 gr. donneront alors

$$\frac{0,5601 \times 100}{750} = 0,0746.$$

(2) Sachant que les feuilles fraîches perdent 86,5 p. 100 d'eau, 13 gr. 5 de feuilles sèches (=100 gr. de feuilles fraîches) donneront

$$0,0746 \text{ d'alcaloïdes et } 100 \text{ gr. donneront } \frac{0,0746 \times 100}{13 \text{ gr. } 5} = 0,552.$$

(3) M. C. KELLER indique, dans la poudre de feuilles d'aconit, les quantités suivantes de principes actifs : de 0,10 à 0,20 $\frac{0}{0}$; *Ap. Zeit.*, 163, 1894 d'après *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], III, 301, 1896.

Par ces résultats on constate que l'alcoolature faite à chaud est la préparation renfermant la quantité la plus grande d'alcaloïdes, sans que, cependant, la différence, entre cette alcoolature

et les autres préparations, soit excessivement notable ; quant aux trois autres préparations, elles donnent toutes sensiblement la même proportion de principes actifs.

Il semble donc qu'une dessiccation, bien conduite, empêche, dans une certaine mesure, la destruction des alcaloïdes, ce que d'ailleurs, déjà en 1866, PROCTOR (1) remarquait puisqu'il recommandait de sécher ces plantes (racines et feuilles d'aconit) avec grand soin.

J'ai pensé qu'il serait intéressant de comparer, au point de vue des alcaloïdes, les différentes préparations ainsi obtenues avec l'alcoolature et la teinture du Codex de 1884. Ces dosages, dans ces préparations du Codex, ont déjà été faits en 1901 par ECALLE (1) et en 1909 par DÉJEAN (2) aux travaux desquels j'emprunte les chiffres suivants :

1.000 gr. d'alcoolature donnent	{	de 0,29499	{	d'alcaloïdes (ECALLE).
— — —		à 1,10544		
— de teinture —		0,647086	—	(DÉJEAN).
		0,52805	—	(DÉJEAN).

Mais, pour comparer ces résultats à ceux que j'ai obtenus, je suis obligé de ramener mes préparations aux proportions de celles du Codex de 1884.

Ainsi, l'alcoolature (à chaud et à froid) aurait dû être faite avec 750 gr. d'alcool à 90° pour 750 gr. de feuilles fraîches. Or, sachant que cette quantité de feuilles fraîches contient 648 gr. d'eau, je puis dire que les principes solubles de ces 750 gr. de feuilles fraîches seront dissous dans 750 gr. d'alcool + 648 gr. d'eau = 1.398 gr. de liquide.

D'autre part, on calcule que 750 gr. de plantes fraîches contiennent, pour l'alcoolature à chaud, 0 gr. 5602 d'alcaloïdes (3);

(1) PROCTOR. — Aconitine ; sa proportion comparée dans les racines d'aconit ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], III, 113, 1866.

(1) ECALLE. — Dosage de l'aconitine dans les préparations à base d'aconit ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XVI, 18, 1902.

(2) DÉJEAN. — Etude comparative du principe actif dans quelques alcoolatures et teintures ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIX, 279, 1909.

(3) En effet, si 500 cm³ d'alcoolature à chaud contiennent 0 gr. 0602 d'alcaloïdes, 4.648 cm³ (contenant les principes solubles de 750 gr. de feuilles fraîches) contiendront $\frac{0,0602 \times 4,648}{500} = 0$ gr. 5602 d'alcaloïdes.

1.398 gr. contiendront donc 0 gr. 5602 et 1.000 gr. en donneront

$$\frac{0,5602 \times 1.000}{1.398} = 0 \text{ gr. } 4007.$$

Par un calcul analogue on trouve que 1.000 gr. d'alcoolature à froid contiennent 0 gr. 3005 d'alkaloïdes.

Enfin pour faire la teinture du Codex de 1884, il aurait fallu traiter les 102 gr. de feuilles sèches (750 gr. de feuilles fraîches — 648 gr. d'eau) par 510 gr. d'alcool à 60° (1). Sachant que ces 102 gr. de feuilles sèches contiennent, pour la teinture à chaud, 0 gr. 3833 d'alkaloïdes (2), 510 gr. de teinture contiendront cette même quantité et 1.000 gr. donneront $\frac{0,3833 \times 1.000}{510} = 0 \text{ gr. } 7515$ d'alkaloïdes.

Par un calcul analogue on trouve que 1.000 gr. de teinture à froid donnent 0 gr. 7550 d'alkaloïdes.

Pour 1.000 gr.	Résultats obtenus	PROCÉDÉ DU CODEX ; RÉSULTATS DE :	
		E. Déjean	Ecalé
Alcoolature à chaud ..	0,4007		
— à froid	0,3005	0,647086	{ de 0,29499 à 1,10544
Teinture à chaud	0,7615		
— à froid	0,7550	0,62805	(1)
(1) Selon RANWEZ, 1.000 gr. d'une alcoolature et 1.000 gr. d'une teinture préparées par lui, lui ont donné l'une 0 gr. 616 et l'autre 0 gr. 978 d'alkaloïdes alors que 1.000 gr. d'une alcoolature et 1.000 gr. d'une teinture commerciales lui avaient donné l'une 0 gr. 250 et l'autre 0 gr. 394 d'alkaloïdes : Note sur le dosage des alkaloïdes dans les médicaments galéniques à base d'aconit, etc..... ; <i>Journ. de Pharm. et de Chim.</i> , [5], XXVIII, 208-262, 1893.			

(1) En effet, pour 100 gr. de feuilles sèches, il faut 500 gr. d'alcool à 60°; pour 102 gr., il faudra donc $\frac{500 \times 102}{100} = 510 \text{ gr.}$

(2) Si 500 cm³ de teinture à chaud contiennent 0,0412 d'alkaloïdes, 4.648 cm³ (contenant les principes solubles de ces 102 gr. de feuilles sèches) donneront $\frac{0,0412 \times 4.648}{500} = 0 \text{ gr. } 3833 \text{ d'alkaloïdes.}$

On constate donc par ces résultats que les teintures à chaud et à froid renferment sensiblement la même proportion d'alcaloïdes et que cette proportion est bien supérieure à celle donnée par les deux alcoolatures.

En résumé, si, pour les feuilles d'aconit, les teintures à chaud et à froid, préparées selon le Codex de 1884, sont — par suite de la grande quantité d'eau contenue dans les feuilles fraîches — les préparations renfermant la plus grande quantité d'alcaloïdes, l'alcoolature faite à chaud est cependant — par rapport aux autres teintures et alcoolatures faites avec les mêmes quantités et d'alcool et de plante — la préparation renfermant une proportion d'alcaloïdes légèrement plus élevée.

3° FEUILLE DE BELLADONE

(*Atropa Belladonna L.*)

Les feuilles de belladone, récoltées au moment de la floraison, ont été traitées à l'état frais (1^{er} juillet 1908), quelques jours après leur récolte. On a eu soin de retirer les tiges et de ne garder que les feuilles : des cinq kilos de plante cueillie il n'est resté que 2 kg. 200 de feuilles qui ont servi à faire, selon la méthode décrite précédemment, les alcoolatures et les teintures alcooliques à chaud et à froid.

Les feuilles, ainsi mondées et provenant d'une seule récolte, ont été réparties en quatre lots de 500 gr. chacun ; deux ont servi à faire, immédiatement, avec 2.000 cm³ d'alcool à 90° les alcoolatures à chaud et à froid ; les deux autres, soumis à la dessiccation (étuve à 30°-32°) ont perdu au bout de 20 jours, chacun environ 415 gr. d'eau (82 p. 100). Ces deux derniers lots ont servi ensuite à faire, avec 2.000 cm³ d'alcool à 90°, les teintures à chaud et à froid en ayant soin de remplacer, pour ces deux dernières préparations, l'eau perdue pendant la dessiccation par la même quantité d'eau distillée.

Ces préparations, conservées au frais, à l'abri de la lumière et dans des flacons hermétiquement bouchés, présentent toutes, au bout de plusieurs mois (1 an 1/2) d'existence, à peu près la même coloration verdâtre ; j'ai remarqué cependant que les préparations faites à froid paraissent peut-être plus franchement vertes.

Aucune de ces alcoolatures ni teintures, à chaud ou à froid, ne donne, après 18 mois de préparation, de coloration bleue directement avec la teinture fraîche de résine de gaïac : les oxydases, signalées par LÉPINOIS (1) dans la plante fraîche, ont donc été détruites dans toutes ces préparations. Mais, en présence d'une macération aqueuse de gruau, la réaction devient rapidement positive en développant une belle coloration bleue :

(1) LÉPINOIS. — *Loc. cit.*.

ces préparations ont donc toutes été, petit à petit, le siège de phénomènes plus ou moins importants d'autoxydation.

Essai des alcoolatures à l'invertine et à l'émulsine

(feuilles fraîches)

A. — *Alcoolature faite à chaud.* — (Essai fait en décembre 1908, c'est-à-dire après 6 mois de préparation). L'expérience a été conduite, dans ses grandes lignes, comme pour tous les essais des autres plantes : on a pris 1.000 cm³ d'alcoolature qui sont distillés au bain-marie, sous pression réduite, jusqu'à consistance d'extrait sec lequel est repris par une quantité d'eau thymolée saturée suffisante pour faire un volume de 207 cm³; cette solution correspond sensiblement à 207 gr. de feuilles fraîches (1).

Voici les résultats que j'ai obtenus pour 100 cm³ = 100 gr. de feuilles fraîches :

α = rotation ; SR=sucre réd.; l= 2; 100 cm ³ = 100 gr. de feuilles fraîches						
DATE de l'essai		Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches.	Liquide C après émulsine	Retour à <i>droite</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches
déc. 1908	α	+4'	— 25'	29'	— 23'	2'
	SR	0,203	0,477	0,274	0,490	0,013'

(1) En effet on a traité 500 gr. de feuilles fraîches (contenant 415 gr. d'eau) par 2.000 cm³ d'alcool à 90° bouillant et, après l'opération, on a rétabli le poids primitif. La solution renferme donc sensiblement (en ne tenant pas compte du volume des matières dissoutes) 2.000 cm³ d'alcool à 90° + 415 cm³ = 2.415 cm³ dont 1.000 cm³ représentent $\frac{1.000 \times 500}{2.415} = 207$ gr.

Ce même raisonnement s'applique aux autres opérations.

Sous l'action de l'invertine on constate donc un retour à gauche de 29' avec formation de 0 gr. 274 de sucre réducteur : ces données correspondent à la formation de sucre interverti provenant vraisemblablement d'un dédoublement de saccharose, car les déviations optiques observées correspondent à celles que donne le calcul (différence 3').

Sous l'action de l'émulsine, on remarque un très faible retour à droite avec une très légère augmentation de sucre réducteur, mais ces résultats sont si peu élevés qu'on ne peut les attribuer, d'une façon certaine, au dédoublement d'un principe glucosidique.

B. — *Alcoolature faite à froid.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné les résultats suivants :

α = rotation; SR = sucre réd.; 1 = 2; 100 cm ³ = 100 gr. feuilles fraîches					
DATE de l'essai	Liquide A avant invertine	Liquide B après émulsine	Recul à gauche de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à droite de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches
déc. 1908	α — 13'	— 15'	2'	— 15'	0
	SR 0,477	0,521	0,044	0,521	0

De la comparaison de ces résultats et de ceux obtenus pour l'alcoolature à chaud, nous remarquons :

1° Que l'alcoolature à froid est lévogyre (liquide A, témoin = - 13') alors que l'alcoolature à chaud était dextrogyre (liquide A, témoin = + 4') ;

2° Que le retour à gauche, après invertine, n'est plus ici que de 2' avec formation de 0 gr. 044 de sucre réducteur alors qu'il était, pour l'alcoolature à chaud, de 29' avec 0 gr. 274 de sucre réducteur.

D'où il résulte que la presque totalité du saccharose, contenu

dans la plante fraîche, a été dédoublé sous l'action d'un ferment qui y était contenu et cela vraisemblablement au moment du broyage de la plante fraîche alors que ce ferment n'était pas encore détruit par l'alcool.

Quant à l'émulsine, elle n'amène aucun changement ni dans les propriétés optiques ni dans la quantité de sucre réducteur trouvées pour le liquide B.

Essai des teintures alcooliques à l'invertine et à l'émulsine

(feuilles sèches)

Teintures faites à chaud et à froid. — Je donnerai de suite les résultats de ces deux teintures, car ceux-ci ne diffèrent que peu l'un de l'autre; il sera ainsi plus facile de les comparer :

α = rotation; SR = sucre réd.; l = 2; 100 cm ³ = 100 gr. de feuilles fraîches.					
DATE des essais décembre 1908	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à <i>droite</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches
Teinture à chaud	α + 6'	— 4'	10'	— 4'	0
	SR traces	0,162	0,162	0,162	0
Teinture à froid	α + 2'	+ 2'	0	+ 2'	0
	SR traces	traces	0	traces	0

De la comparaison de ces résultats entre eux et avec ceux donnés pour les alcoolatures, nous constatons :

1° Que la déviation primitive de ces deux teintures est restée dextrogyre (+ 6' et + 2') alors que, si l'alcoolature à chaud était, elle aussi, dextrogyre (+ 4'), l'alcoolature à froid était au contraire lévogyre (— 13');

2° Que le retour à gauche, après invertine, de la teinture à chaud est de 10' alors que le retour à gauche de l'alcoolature à froid est presque nul, ainsi d'ailleurs que le retour à gauche de la teinture à froid ;

3° Que le retour à gauche, après invertine, de la teinture à chaud est sensiblement moins élevé que le retour à gauche de l'alcoolature à chaud (10' au lieu 29') ;

4° Que la quantité de sucre réducteur des liquides A (témoins) de ces deux teintures est presque nulle (puisque la liqueur de Fehling ne peut en déceler que des traces, alors que la quantité de sucre réducteur des liquides A (témoins) des deux alcoolatures était nettement dosable ; le tableau suivant fera ressortir facilement ces différences :

PRÉPARATIONS	Sucre réduct. pour 100 mc ³ = 100 gr. de feuilles fraîches
Alcoolature à chaud.....	0,203
Teinture à chaud.....	traces
Alcoolature à froid.....	0,477
Teinture à froid.....	traces

5° Que l'émulsine, enfin, a été sans action.

De ces constatations nous pouvons penser que, pendant la dessiccation, il s'est produit, dans cette plante, de profonds changements surtout au point de vue des principes hydrolysables par l'invertine : le saccharose a été, en effet, en grande partie détruit et le sucre réducteur lui-même a dû subir certaines transformations puisqu'on n'en trouve plus que des traces dans les liquides A (témoins) de ces deux teintures alcooliques (1).

Il semble enfin que la petite quantité de principes hydroly-

(1) Fait déjà remarqué au sujet des teintures à chaud et à froid de feuilles de laurier-cerise et d'aconit.

sables par l'invertine, principes qui existaient encore dans la teinture à chaud, a été dédoublée, sous l'influence de causes inconnues, dans la teinture à froid, soit pendant la macération de la plante sèche dans l'alcool froid, soit après, pendant les cinq mois qui ont séparé la préparation de cette teinture de l'essai à l'invertine et à l'émulsine qu'on en a fait.

J'ai tenté aussi le dosage des alcaloïdes dans ces diverses préparations; j'ai employé à cet effet la méthode volumétrique indiquée par le Codex de 1908, mais les résultats obtenus, surtout avec l'alcoolature et la teinture faites à chaud, ont été tellement incertains que je n'ai pas cru devoir en tenir compte.

En résumé, par les résultats polarimétriques et cupriques obtenus, on peut conclure que — pour les feuilles de belladone — l'alcoolature faite à chaud est la préparation la plus stable et celle qui se rapproche le plus — quant aux principes hydrolysables par l'invertine — de la composition de la plante fraîche.

4° FEUILLE DE DIGITALE

(*Digitalis purpuræa* L.).

Les feuilles de digitale, récoltées au moment de la floraison, ont été traitées, à l'état frais, le 15 juin 1908; on a eu soin de rejeter les tiges, les fleurs, le pétiole et de ne garder que les feuilles : des cinq kilogs de plante cueillie il est à peine resté 2.000 gr. de feuilles qui ont servi à faire, selon la méthode ordinaire, les alcoolatures et les teintures alcooliques à chaud et à froid.

Les feuilles de digitale, ainsi mondées et provenant d'une seule récolte, ont été réparties en quatre lots de 400 gr. chacun; deux ont servi à faire immédiatement, avec 1.500 cm³ d'alcool à 90°, les alcoolatures à chaud et à froid; les deux autres, soumis à la dessiccation (étuve à 30°-32°) ont perdu, au bout de 20 jours, chacun environ 320 gr. d'eau (80 p. 100) et ont servi, ensuite, à faire avec 1.500 cm³ d'alcool à 90°, les teintures à chaud et à froid, en ayant soin de remplacer, pour ces deux dernières préparations, l'eau perdue pendant la dessiccation par une même quantité d'eau distillée.

Ces quatre préparations, conservées au frais, à l'abri de la lumière et dans des flacons hermétiquement bouchés, présentent, après plus d'un an d'existence, à peu près la même coloration verdâtre; j'ai remarqué cependant que, tandis que les préparations faites à chaud ont plutôt une teinte jaune verdâtre et même légèrement rougeâtre sous une faible épaisseur, les préparations faites à froid paraissent au contraire plus franchement vertes; il semble que les préparations faites à chaud renferment moins de chlorophylle. J'ai constaté, en effet, que, lors de la distillation de ces teintures et alcoolatures pour effectuer les essais à l'invertine et à l'émulsine, les extraits de ces préparations différaient sensiblement entre eux : ceux des

préparations faites à froid étaient verdâtres tandis que ceux des préparations faites à chaud étaient d'un jaune brun (1).

Aucune de ces alcoolatures ni teintures, à chaud ou à froid, ne donne, après 18 mois de préparation, de coloration bleue directement avec la teinture fraîche de résine de gaïac seule; il n'y existe donc plus d'oxydases. Mais, en présence d'une macération aqueuse de gruau, toutes ces préparations donnent la coloration bleue caractéristique de la présence de substances oxydantes (peroxydes) susceptibles de se décomposer, sous l'influence de l'eau oxygénée, en fournissant de l'oxygène actif: toutes ces préparations ont donc été le siège de phénomènes plus ou moins importants d'autoxydation.

Essai des alcoolatures à l'invertine et à l'émulsine

(feuilles fraîches).

A. — *Alcoolature faite à chaud* (essai fait en décembre 1909, c'est-à-dire après 8 mois de préparation).

L'expérience a été conduite comme pour tous les autres essais des plantes précédentes: 750 cm³ de colature sont distillés au bain-marie, sous pression réduite, jusqu'à consistance d'extrait sec, lequel est repris par une quantité d'eau thymolée saturée, suffisante pour faire un volume de 164 cm³, cette solution correspondant à 164 gr. de feuilles fraîches (2).

Les lectures des déviations polarimétriques ont été faites dans les liquides A, B et C, après défécation de ces liquides par le sous-acétate de plomb liquide et précipitation de l'excès de plomb par un courant d'hydrogène sulfuré; les dosages du

(1) Comme, au moment de la préparation de ces alcoolatures et teintures, l'alcoolature faite à chaud était la préparation la plus verte, on doit donc penser que des modifications sont survenues petit à petit qui ont changé la coloration de ces médicaments.

(2) En effet on a traité 400 gr. de feuilles fraîches (renfermant 320 gr. d'eau) par 1.500 cm³ d'alcool à 90° bouillant; après l'opération le poids primitif a été rétabli. La solution renferme donc (en ne tenant pas compte du volume des matières dissoutes) 1.500 cm³ d'alcool à 90° + 320 cm³ d'eau = 1.820 cm³ dont 750 représentent $\frac{400 \times 750}{1.820} = 164$ gr. Ce même raisonnement s'applique aux autres opérations.

sucré réducteur ont été effectués au moyen de la méthode de MOHR arrangée par BERTRAND, mais immédiatement sur les liquides déféqués par le sous-acétate de plomb et avant le traitement par l'hydrogène sulfuré (1).

Voici les résultats que j'ai obtenus pour $100\text{ cm}^3 = 100\text{ gr.}$ de feuilles fraîches:

α = rotation; SR = sucre réd; l=2; $100\text{ cm}^3 = 100\text{ gr.}$ de feuilles fraîches (après H ² S) (avant H ² S)					
Date de l'essai	Liquide A avant invertine.	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à <i>droite</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches.
déc. 1909	α + 13'	— 15'	28'	+ 8'	23'
	SR 0,704	1,017	0,313	1,105	0,088

Par ces résultats on constate, tout d'abord, sous l'action de l'invertine, un retour à gauche de 28' avec formation de 0 gr. 313 de sucre réducteur; ces données correspondent à la présence de sucre interverti provenant sans doute d'un dédoublement de saccharose car les déviations polarimétriques observées correspondent à celles que donne le calcul (concordance 1'); mais il est à remarquer que l'action de l'invertine est assez longue pour arriver à son terme définitif; il a fallu en effet une quinzaine de jours pour que son action soit complètement terminée.

Enfin, sous l'action de l'émulsine, on remarque un retour à droite de 23' provenant vraisemblablement du dédoublement de certains glucosides contenus dans la plante fraîche.

(1) Le liquide, déféqué par le plomb, étant encore trop coloré, on ne pouvait y déterminer exactement la déviation polarimétrique, mais pour le dosage du sucre réducteur par le procédé BERTRAND, cette coloration ne gênait nullement.

B. — *Alcoolature faite à froid.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné les résultats suivants :

α = rotation; SR = sucre réd.; l = 2; 100 cm ³ = 100 gr. de feuilles fraîches (après H ² S) (avant H ² S)					
DATE de l'essai	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à gauche de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à droite de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches
déc. 1909	α — 4'	— 15'	11'	+ 9'	24'
	SR 0,871	1,017	0,146	1,117	0,10

Par ces résultats nous constatons :

1° Que l'alcoolature à froid est lévogyre (—4'), alors que l'alcoolature à chaud est dextrogyre (+ 13') ;

2° Que le retour à gauche n'est plus ici que de 11' (avec formation de 0 gr. 146 de sucre réducteur) au lieu de 28' (et formation de 0 gr. 313 de sucre réducteur) pour l'alcoolature à chaud.

Il semble donc qu'une partie du saccharose a été dédoublée sous l'action d'un enzyme contenu dans la plante fraîche, et cela bien certainement au moment du broyage des feuilles fraîches alors que ce ferment n'était pas détruit par l'alcool (1).

Quant à l'émulsine, nous remarquons que les changements qu'elle a apportés sont sensiblement identiques à ceux constatés pour l'alcoolature à chaud : cette dernière donne un retour à droite de 23' l'alcoolature à froid, un retour de 24'.

(1) KOSMANN avait signalé la présence, dans la digitale fraîche, d'un ferment qu'il appelait ferment digitalique et qui avait pour propriétés de transformer, par hydratation, le sucre de canne en glucose, l'amidon en dextrine (*Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], XXII, 429-422, 1875) ; BRISSEMORET et JOANIN ont démontré que le ferment de KOSMANN jouissait de propriétés oxydantes, qu'il présentait de grandes analogies avec les oxydases isolées d'un grand nombre de phanérogames et qu'il n'était pas détruit par la dessiccation au moins dans l'année qui suit cette dessiccation (*Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], VIII, 481, 1898).

Ces résultats nous laissent penser que les principes glucosidiques n'ont pas été détruits au moment du broyage de la plante fraîche et que l'alcool froid a été, sur eux, sans action.

Essai des teintures alcooliques à l'invertine et à l'émulsine
(feuilles sèches).

Pour faciliter les remarques que pourront suggérer les résultats des essais des teintures à chaud et à froid, sous l'action de l'invertine et de l'émulsine, je donnerai ces résultats en un seul tableau :

α = rotation; SR = sucre réd.; 1 = 2; 100 mc ³ = 100 gr. de feuilles fraîches (après H ² S) (avant H ² S)					
DATE des essais décembre 1909	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à <i>droite</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de feuilles fraîches
Teinture à chaud	α 0°	—6'	6'	—6'	0
	SR 0,412	0,511	0,099	0,511	0
Teinture à froid	α —4'	—6'	2'	—6'	0
	SR 0,456	0,489	0,033	0,489	0

De la comparaison de ces résultats il ressort :

1° Que la déviation des liquides A (témoins) des deux teintures est presque nulle (0° pour la teinture à chaud, — 4' pour la teinture à froid), alors que la déviation des liquides A (témoins) des deux alcoolatures, si elle est presque nulle pour l'alcoolature à froid (— 4'), est cependant plus élevée pour l'alcoolature à chaud (+ 13') ;

2° Que le retour à gauche, après invertine, très peu élevé pour ces deux teintures (respectivement 6' et 2'), est bien plus

élevé pour les deux alcoolatures (28' pour l'alcoolature à chaud et 11' pour l'alcoolature à froid) ;

3° Que la quantité de sucre réducteur trouvée pour les liquides A (témoins) de ces deux teintures est bien moins élevée que la quantité trouvée pour les liquides A (témoins) des deux alcoolatures (1), comme on s'en rendra facilement compte par le tableau suivant :

PRÉPARATIONS	Sucre réduct. pour 100 cm ³ = 100 gr. de feuilles fraîches
Alcoolature à chaud.....	0,704
Teinture à chaud.....	0,412
Alcoolature à froid.....	0,871
Teinture à froid.....	0,489

4° Que l'émulsine a été complètement sans action.

Ces constatations nous laissent donc supposer qu'il s'est produit, pendant la dessiccation, de profonds changements dans la composition de la drogue : le saccharose a presque complètement disparu et le sucre réducteur lui-même a dû subir certaines transformations.

Quant aux principes glucosidiques, il semble qu'ils ont complètement disparu, et cependant nous retrouverons, par le dosage, une quantité appréciable de digitaline.

Dosage de la digitaline

(méthode de KELLER, approfondie par ECALLE) (2).

On a opéré de la façon suivante : 200 cm³ d'alcoolature ou teinture sont distillés au bain-marie et évaporés dans le vide

(1) Nous avons vu que les teintures à chaud et à froid de feuilles de laurier-cerise, d'aconit, de belladone présentaient un fait analogue.

(2) ECALLE. — Note présentée à la Société de Pharmacie (4 fév. 1903), d'après *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XVII, 228, 1903.

jusqu'à consistance d'extrait sec. On reprend ce dernier par 5 cm³ d'alcool à 90° de manière à dissoudre la digitaline et on ajoute une quantité d'eau distillée suffisante pour faire un volume d'environ 150 cm³ ; on ajoute ensuite 10 cm³ à 15 cm³ de sous-acétate de plomb liquide et le volume est complété à 200 cm³ ; on agite, on filtre et on prend 100 cm³ du liquide filtré dans lesquels on ajoute 10 cm³ d'une solution saturée de sulfate de soude de manière à se débarrasser de l'excès de plomb. Après 48 heures de repos, on décante, on filtre au besoin et on prend 100 cm³ qui représentent 100/220 du liquide total : c'est sur cette quantité qu'on effectue le dosage.

On ajoute au liquide contenu dans une ampoule de 250 cm³ environ :

AzH ³ à 10/100.....	2 cm ³
CHCl ³ pur	30 cm ³

On agite (25 à 30 secousses) et on laisse au repos. On décante le liquide chloroformique qu'on filtre sur un filtre préalablement mouillé par le chloroforme.

On recommence 5 fois l'opération avec la même quantité de chloroforme. Quelquefois il est nécessaire, pour épuiser complètement les liqueurs, d'accentuer les secousses dans une ou deux des opérations ; un commencement d'émulsion peut alors se produire ; dans ce cas on laisse le mélange au repos pendant 48 heures.

Tous les liquides chloroformiques sont réunis dans le même vase à précipité, puis évaporés doucement au-dessus de la vapeur d'eau et l'extrait obtenu est desséché dans l'air chaud ; l'opération terminée, on redissout le résidu dans 3 cm³ de CHCl³ et la solution chloroformique est recueillie dans un second vase à précipité en verre de Bohême, préalablement taré et d'une contenance de 100 cm³ environ.

On y ajoute :

1° Ether sulfurique à 0,720 d..	10 cm ³
2° Ether de pétrole.....	70 cm ³

Ce mélange est agité avec précaution et mis à déposer 48 heures dans un endroit frais, après avoir eu soin de recouvrir le vase d'un verre de montre.

Le liquide clair est alors décanté aussi loin que possible, le liquide restant est évaporé au-dessus de la vapeur d'eau et le résidu est séché dans l'air chaud ; le vase, mis dans un dessiccateur à SO^1H^2 jusqu'à ce que le poids ne varie plus, est pesé exactement.

Les résultats obtenus, en digitaline, ont été les suivants :

PRÉPARATIONS	Pour 200 cm ³ de colature	Pour 100 gr. de feuilles	
		fraîches	sèches (1)
Alcoolature à chaud..	0,0506	0,115 (2)	0,575 (3)
Alcoolature à froid...	0,0510	0,116	0,580
Teinture à chaud,....	0,0395	0,09	0,450
Teinture à froid.....	0,033	0,075	0,375

(1) ECALLE a trouvé dans les poudres de digitale du commerce de 0,268 à 0,323 $\frac{0}{0}$ de digitaline ; VAN ITALLIE de 0,363 à 0,577 $\frac{0}{0}$ d'après *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XVII, 278, 1903 ; MADSEN de 0,256 à 0,288 $\frac{0}{0}$, *Apol Zeit.*, 787, 1897 ; SCHIRNER environ 0,363 $\frac{0}{0}$, *Pharm. Central.*, 734, 1897 ; KELLER de 0,26 à 0,32 et même 0,60 $\frac{0}{0}$. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], VI, 167, 1897.

(2) Ces chiffres sont obtenus par le raisonnement suivant : si 200^{cm3} de colature donnent 0,0506 de digitaline, 1.820^{cm3} donneront

$$\frac{0,0506 \times 1.820}{200} = 0,460 :$$

cette quantité correspond à 400 gr. de feuilles fraîches : 100 gr. donneront donc $\frac{0,460}{4} = 0,115$.

(3) Sachant que les feuilles fraîches perdent 80 p. 100 d'eau, 20 gr. de feuilles sèches (= 100 gr. de feuilles fraîches) donneront 0,115 de digitaline et 100 gr. en donneront $\frac{0,115 \times 100}{20} = 0,575$.

Nous remarquons donc, par ces résultats, que les deux alcoolatures à chaud et à froid sont les préparations qui renferment la plus grande et aussi la même proportion de digitaline, la teinture à froid étant celle qui en renferme le moins. Remar-

quons aussi que les différences qui séparent ces diverses préparations ne sont pas extrêmement sensibles.

J'ai pensé qu'il serait intéressant de comparer, au point de vue de la digitaline, les diverses alcoolatures et teintures, ainsi obtenues, avec l'alcoolature et la teinture du Codex de 1884.

Les dosages de digitaline, dans ces préparations du Codex et aussi dans une alcoolature à chaud, ont été effectués dernièrement par E. DÉJEAN (1). au travail duquel j'emprunte les chiffres suivants :

1.000 gr. d'alcoolature à chaud	donnent	0,0900	de digitaline
— — — à froid	—	0.0631	—
— de teinture — —	—	0.2135	—

ECALLE (2), pour des préparations faites avec des feuilles récoltées à Bellevue-Meudon, donne, en digitaline, les chiffres suivants :

1.000 gr. d'alcoolature à froid (feuilles de 1 ^{re} année)	donnent	0,4204
— — — (— — 2 ^e —)	—	0,4880
— de teinture — (— — 1 ^{re} —)	—	0,44
— — — (— — 2 ^e —)	—	0,5084

Mais pour comparer à ceux-ci les résultats que j'ai obtenus, il me faut ramener mes préparations aux proportions de celles du Codex de 1884.

Ainsi, pour faire l'alcoolature du Codex. j'aurais dû traiter les 400 gr. de feuilles fraîches (avec lesquelles j'ai fait, par exemple, mon alcoolature à chaud) par 400 gr. d'alcool à 90° ; sachant que ces 400 gr. de feuilles sèches contiennent 320 gr. d'eau, je puis dire que les principes solubles de ces 400 gr. de feuilles fraîches seront dissous dans 720 gr. de liquide (400 gr. d'alcool à 90° + 320 gr. d'eau).

Or, on calcule facilement que ces 400 gr. de feuilles fraîches

(1) E. DÉJEAN. — Etude comparative du principe actif dans quelques alcoolatures et teintures ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIX, 279, 1909.

(2) ECALLE. — Dosage de la digitaline dans les préparations officielles de digitale et de digitaline ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XVII, 279, 1903.

donnent, pour l'alcoolature à chaud, 0 gr. 460 de digitaline (1)
Donc les 720 gr. de liquide que théoriquement j'aurais dû obtenir
en employant les données du Codex de 1884, contiennent 0 gr. 460
de digitaline et 1.000 gr. en contiendront

$$\frac{0,460 \times 1.000}{720} = 0 \text{ gr. } 6388.$$

Un calcul analogue nous montre que 1.000 gr. d'alcoolature à
froid donneront 0 gr. 6445 de digitaline.

Enfin, pour faire la teinture alcoolique du Codex de 1884,
j'aurais dû traiter par 400 gr. d'alcool à 60° les 80 gr. de feuil-
les sèches (400 gr. de feuilles fraîches — 320 gr. d'eau) qui
m'ont servi à faire ma teinture à chaud (2).

Ces 80 gr. de feuilles sèches donnent, par un calcul analo-
gue aux précédents, 0 gr. 3603 de digitaline (3); si donc ces
400 gr. de teinture, que théoriquement j'aurais dû obtenir,
contiennent 0 gr. 3603 de digitaline, 1.000 gr. en contiendront

$$\frac{0,3603 \times 1.000}{400} = 0 \text{ gr. } 900.$$

Un raisonnement analogue nous montre que 1.000 gr. de
teinture à froid donneront 0 gr. 750 de digitaline.

En considérant le tableau ci-joint des résultats, en digita-
line, de ces différentes préparations, nous pourrions faire quel-
ques remarques intéressantes :

(1) En effet, si 200 cm³ d'alcoolature à chaud donnent 0 gr. 0506 de digita-
line, 1.820 cm³ en donneront $\frac{0,0506 \times 1.820}{200} = 0,460$ (1.820 cm³ étant la quan-
tité théorique de liquide que j'aurais dû obtenir pour mes préparations).

(2) En effet il faut, pour faire la teinture du Codex de 1884, 500 gr. d'al-
cool à 60° pour 100 gr. de feuilles sèches. donc pour 80 gr. de feuilles
sèches il faudra $\frac{500 \times 80}{100} = 400$ gr. d'alcool à 60°.

(3) En effet, si 200 cm³ de teinture à chaud donnent 0 gr. 0396 de digita-
line, 1.820 cm³ en donneront $\frac{0,0396 \times 1.820}{200} = 0 \text{ gr. } 3603.$

Pour 1.000 gr.	Résultats obtenus	PROCÉDÉS DU CODEX : RÉSULTATS DE :	
		E. Déjean	Ecalte
Alcoolature à chaud ..	0,6388	0,090	
— à froid ...	0,6445	0,0631	0,4880 ⁽¹⁾
Teinture à chaud	0,900		
— à froid	0,750	0,2135	0,5084

(1) ECALLE a trouvé qu'une alcoolature à froid de digitale, faite par lui, n'avait pas varié beaucoup en digitaline au bout de 10 années de préparation : elle titrait encore 0,42 0/00 de digitaline.

Nous constatons donc d'abord, d'accord avec ECALLE et DÉJEAN, que les teintures à froid (et surtout à chaud) du Codex sont les préparations qui renferment le plus de principe actif ; mais les résultats que j'ai obtenus sont sensiblement plus élevés que les leurs ; cette différence peut provenir de ce que je n'ai employé que des feuilles bien mondées et en parfait état et peut-être aussi de la façon dont ces feuilles ont été desséchées. A. WOLFF (1) a déjà remarqué, en effet, que « en récoltant les « feuilles de digitale par un temps bien sec et en les desséchant « dans le vide à une température modérée et cela aussi vite « que possible, on empêchait l'action des ferments, contenus « dans la plante, sur les glucosides et, par conséquent, la for- « mation de produits de décomposition qui prennent naissance « quand la dessiccation est trop prolongée. » Il obtenait avec des feuilles ainsi desséchées « une poudre dont l'activité était « considérable mais qui était réduite de 50 0/0 au bout d'un « an ».

Quant aux alcoolatures à chaud et à froid du Codex, nous ne constatons pas, entre elles, de différence bien sensible et, quoi-

(3) A. WOLFF. — Physiologissch dosierte Digitalis - präparate (*Pharmaceutische Centralhalle*, 585, 1903).

que légèrement moins actives que les teintures, elles sont cependant d'une teneur en digitaline assez élevée.

ASTRUC et DÉJEAN (1), pour expliquer la grande différence qu'ils trouvent, en digitaline, entre l'alcoolature et la teinture du Codex pensent que la coagulation de l'albumine par l'alcool (emprisonnant ainsi une partie de la digitaline) et l'action destructive des oxydases, pendant la manipulation, en sont des causes importantes. Ils pensent aussi que la digitaline se trouve, dans la plante fraîche, à l'état de tannoglucoside — analogue à celui que GORIS a décrit pour l'esculine et que, par la dessiccation, ce glucoside se dégagerait, se libérerait de sa combinaison tannoïde, ce qui expliquerait pourquoi les feuilles fraîches de digitale (ou l'alcoolature de digitale) ne contiendraient pas la proportion de digitaline dosable que fait prévoir l'analyse des feuilles sèches.

RANWEZ pense au contraire qu'une partie de cette différence est peut-être due à ce que, dans la drogue sèche, la pulvérisation brise mieux les cellules que dans la plante fraîche et que, dès lors, le dissolvant extrait plus aisément les principes solubles du produit mieux trituré.

Si les résultats, en digitaline, que j'ai obtenus pour les alcoolatures sont plus élevés que ceux trouvés par ECALLE et surtout par DÉJEAN, cela peut provenir de plusieurs raisons : tout d'abord l'échantillon sur lequel j'ai effectué mes essais et mes dosages pouvait être très riche en principe actif (2). FOCKE (3) ne remarque-t-il pas que la teneur, en principes actifs, de la digitale varie du simple au double selon son lieu d'origine et que l'âge de la plante est loin d'être sans influence ?

(1) ASTRUC et DÉJEAN. — Quelques remarques au sujet de l'alcoolature et de la teinture alcoolique de digitale. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIX, 324, 1909.

(2) Ces feuilles ont été livrées par la Pharmacie centrale de France ; je ne sais donc pas de quel endroit elles proviennent et je ne m'en suis pas préoccupé n'ayant nullement l'intention de comparer entre elles les différentes sortes de digitale, mon but étant simplement de constater quels changements la dessiccation, conduite dans certaines conditions, et l'action de l'alcool bouillant pouvaient amener dans la composition de la drogue.

(3) FOCKE. — Die physiologisch Werthbestimmung der Digitalis blätter ; *Archiv. der Pharmazie*, 128, 1903.

COLLIN (1) n'écrit-il pas non plus que l'activité de la feuille de digitale varie suivant son âge et l'époque à laquelle elle a été récoltée et que celle qui paraît la plus active et la plus constante dans ses résultats est la digitale des Vosges récoltée pendant la deuxième année et au moment où elle va fleurir ? Enfin, l'emploi, pour le hachage de la plante, du broyeur « *Universal* » (dents n° 2), la plus grande quantité d'alcool à 90° qui a servi à faire ces préparations (1.500 cm³ d'alcool à 90° au lieu de 400 gr.) sont peut-être autant de causes qui m'ont permis de trouver, dans mes préparations, une plus grande proportion de digitaline.

En résumé, si — pour les feuilles de digitale — les teintures à chaud ou à froid, préparées selon le Codex de 1884, sont — par suite de la grande quantité d'eau contenue dans les feuilles sèches — les préparations renfermant la plus grande proportion de digitaline, les alcoolatures à chaud et à froid sont cependant — par rapport aux teintures préparées avec les mêmes quantités d'alcool et de plante (2) — les préparations renfermant une proportion d'alcaloïde légèrement plus élevée.

(1) COLLIN. — Sur la digitale ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXII, 59, 1905.

(2) Je rappelle que l'eau perdue pendant la dessiccation est remplacée par le même poids d'eau distillée.

**B. — Alcoolatures et teintures alcooliques de
RACINES ou ORGANES SOUTERRAINS pré-
parées à chaud et à froid.**

1° RACINE D'ACONIT

(Aconitum Napellus L.).

Les racines d'aconit utilisées ont été récoltées, le 21 octobre 1907, à Aubervilliers ; elles ont servi à faire, le lendemain, après en avoir soigneusement retiré la terre et les petits cailloux qui y adhéraient, et selon la méthode décrite précédemment, les alcoolatures et les teintures alcooliques à chaud et à froid.

Ces racines, provenant d'une seule récolte, ont été réparties en quatre lots de 1.000 grammes chacun ; deux ont servi à faire, avec 2.000 cm³ d'alcool à 90°, l'alcoolature à chaud et l'alcoolature à froid ; les deux autres lots, soumis à la dessiccation (étuve à 30-32°), sans que les racines aient été coupées, ont perdu chacun environ 690 grammes d'eau (sensiblement 70 p. 100). Ces deux derniers lots ont servi à préparer les teintures à chaud et à froid en employant toujours 2.000 cm³ d'alcool à 90° et en ayant soin de remplacer, pour ces deux dernières préparations, l'eau évaporée pendant la dessiccation, par une même quantité d'eau distillée.

La coloration de ces quatre préparations, conservées au frais, à l'abri de la lumière et dans des flacons hermétiquement fermés, était, au bout de 12 mois environ, rougeâtre ; j'ai remarqué cependant que l'alcoolature et la teinture faites à chaud étaient d'une coloration rougeâtre légèrement plus foncée.

Nous avons dit, au sujet des feuilles d'aconit, que LÉPINOIS (1) avait remarqué la présence d'oxydases dans les racines d'aconit : leur recherche, dans les quatre préparations à chaud et à froid, au moyen de la teinture fraîche de résine de gaïac seule, a été négative ; il est donc permis de conclure que, comme

(1) LÉPINOIS.— *Loc. cit.*.

pour les préparations alcooliques faites avec les feuilles d'aconit, les oxydases, contenues dans les racines fraîches, sont détruites par l'alcool à l'ébullition et aussi par l'alcool froid. sinon immédiatement (ce qui d'ailleurs n'a pas été vérifié) du moins au bout de plusieurs mois de préparation (ces essais ayant été faits après deux ans de préparation).

Cependant, si, avec la teinture fraîche de résine de gaïac seule, on n'a pas obtenu de coloration bleue, cette dernière apparaît franchement lorsqu'on ajoute un peu de macération aqueuse de gruau : toutes ces préparations ont donc été, peu à peu, le siège de phénomènes d'autoxydation et la coloration bleue, ainsi obtenue, est vraisemblablement due à la décomposition d'un peroxyde qui donne naissance à de l'oxygène actif, lequel détermine l'oxydation de l'acide gaïaconique.

Essai des alcoolatures à l'invertine et à l'émulsine

(racines fraîches).

A.— *Alcoolature faite à chaud* (le premier essai a été fait en mars 1909, c'est-à-dire après quinze mois de préparation et le second en décembre 1909, c'est-à-dire dix mois après le premier).

L'expérience a été conduite d'une façon analogue à tous les autres essais : 500 cm³ de liquide ont été distillés au bain-marie, sous pression réduite, jusqu'à consistance d'extrait sec, lequel a été repris par une quantité d'eau thymolée saturée suffisante pour faire un volume de 185 cm³ : cette solution correspond à 185 grammes de racines fraîches (1).

Comme pour les essais des feuilles d'aconit, les lectures des déviations polarimétriques ont été faites sur les liquides A, B et C, après défécation par le sous-acétate de plomb liquide et précipitation de l'excès de plomb par un courant

(1) En effet, on a traité 1.000 grammes de racines fraîches (renfermant 698 grammes d'eau) par 2.000 cm³ d'alcool à 90° à l'ébullition et, après l'opération, on a rétabli le poids primitif. La solution renferme donc sensiblement (en ne tenant pas compte du volume des matières dissoutes)

2.700 cm³ dont 500 cm³ représentent $\frac{1.000 \times 500}{2.700} = 185,185$ (environ

185 grammes). Ce même raisonnement s'applique aux autres opérations.

d'hydrogène sulfuré ; les dosages du sucre réducteur ont été effectués au moyen de la méthode de BERTRAND, mais immédiatement sur les liquides déféqués par le sous-acétate de plomb, avant le traitement par l'hydrogène sulfuré.

Voici les résultats que j'ai obtenus pour 100 cm³ = 100 grammes de plante fraîche :

α = rotation; SR = sucre réd. ; l = 2; 100 cm ³ = 100 gr. de racines fraîches (après H ² S) (avant H ² S)						
DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de racines fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à <i>droite</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de racines fraîches	
mars {	α	+ 3°20'	+ 31'	2°49'	+ 39'	8'
1909 {	SR	0,404	2,063	1,659	2,140	0,077
déc. {	α	+ 3°26'	+ 30'	2°56'	+ 35'	5'
1909 {	SR	0,407	2,160	1,753	2,232	0,072

Premier essai.— Sous l'action de l'invertine, on observe un retour à gauche de 2° 49' avec formation de 1 gr. 659 de sucre réducteur : ces données correspondent à la présence de sucre interverti provenant d'un dédoublement de saccharose, car les déviations polarimétriques observées correspondent sensiblement à celles que donne le calcul (différence 4') ; d'ailleurs, ainsi qu'on le verra plus loin, j'ai réussi à isoler le sucre des racines sèches du commerce et ce sucre présente tous les caractères du sucre de canne.

Sous l'action de l'émulsine, on constate un faible retour à droite de 8' avec formation de 0 gr. 077 de sucre réducteur indiquant ainsi la présence, en faible quantité, d'un principe hydrolysable par cet enzyme.

Deuxième essai. — Il est à remarquer que les résultats observés dans cet essai sont sensiblement les mêmes que ceux

observés pour le premier essai : l'alcoolature faite à chaud n'a donc pas sensiblement varié dans sa composition (du moins au point de vue des principes hydrolysables par l'invertine et par l'émulsine) après plusieurs mois de préparation.

B. — *Alcoolature faite à froid.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné pour les deux essais, les résultats suivants :

α = rotation ; SR = sucre réd.; l = 2; 100 cm³ = 100 gr. de racines fraîches
(après H²S) (avant H²S)

DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de racines fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à <i>droite</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de racines fraîches
mars 1909 α SR	+ 2° 2' 0,510	+ 8' 1,717	1° 54' 1,207	+ 12' 1,762	4' 0,045
déc. 1909 α SR	+ 2° 3' 0,649	— 4' 1,968	2° 7' 1,319	— 4' 1,968	0 0

Premier essai. — Nous constatons par ces résultats :

1° Que, si la déviation du liquide A (témoin) est restée fortement dextrogyre (1), elle est, cependant, moins élevée que celle du liquide témoin de l'alcoolature à chaud (+ 2° 2' au lieu de + 3° 20') ;

2° Que la quantité de sucre réducteur de ce liquide A (témoin) est un peu plus élevée que celle du liquide témoin de l'alcoolature à chaud (0 gr. 510 au lieu de 0 gr. 404) ;

3° Que le retour à gauche, après invertine, de cette alcoolature à froid est moins élevé que celui de l'alcoolature à chaud

(1) Fait que nous constaterons aussi dans l'alcoolature à froid de bulbes de colchique.

(1° 54' au lieu de 2° 49') avec formation d'une plus faible quantité de sucre réducteur.

Il est donc probable qu'il y a eu dédoublement des principes hydrolysables par l'invertine vraisemblablement pendant le broyage des racines fraîches.

On remarque enfin, que, sous l'action de l'émulsine, le retour à droite de la déviation n'est plus, dans cette alcoolature à froid, que de 4' au lieu de 8' pour l'alcoolature à chaud : il semble donc que le principe glucosidique a été en partie dédoublé. Les différences observées sont d'ailleurs de l'ordre des erreurs d'expérience et, par suite, il n'y a pas trop lieu d'en tirer des conclusions à l'abri de toute constatation.

Deuxième essai. — Les résultats de ce second essai nous font remarquer :

1° Que, si la déviation du liquide A (témoin) est la même dans les deux essais, la quantité de sucre réducteur a, au contraire, varié : ce dernier, dans ce second essai, a légèrement augmenté (0 gr. 649 au lieu de 0 gr. 510) ;

2° Que la déviation, après invertine, du liquide B, est devenue lévogyre (— 4' au lieu de + 8') ;

3° Que le retour à gauche, après invertine, a légèrement augmenté (2° 7' au lieu de 1° 54') ;

4° Que, enfin, l'émulsine a été sans action.

Il est donc probable que certains phénomènes, survenus dans cette alcoolature à froid, pendant le temps qui a séparé les deux essais, en ont changé, d'ailleurs fort peu, la composition tant au point de vue des principes hydrolysables par l'invertine qu'au point de vue des principes dédoublables par l'émulsine.

Essai des teintures alcooliques à l'invertine et à l'émulsine

(racines sèches).

A. — *Teinture faite à chaud.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné pour les deux essais, les résultats suivants :

α = rotation; SR = sucre réd.; 1 = 2; 100 cm ³ = 100 gr. de racines fraîches (Après H ² S) (avant H ² S)					
DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à gauche de la déviation et SRformé pour 100 g. de racines fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à droite de la déviation et SRformé pour 100 g. de racines fraîches
mars 1909 {					
α	+ 9° 22'	— 1° 58'	11° 20'	— 2° 2'	4'
SR	0,325	7,185	6,860	7,232	0,047
déc. 1909 {					
α	+ 9° 5'	— 2° 29'	11° 34'	— 2° 29'	0
SR	0,444	7,416	6,972	7,416	0

Premier essai. — Nous remarquons de suite, par la comparaison de ces résultats avec ceux des alcoolatures :

1° Que la déviation dextrogyre du liquide A (témoin) de cette teinture à chaud est beaucoup plus élevée que celle de l'une ou de l'autre des alcoolatures (+ 9° 22' au lieu de + 3° 20' pour l'alcoolature à chaud), avec une légère diminution dans la quantité de sucre réducteur (0 gr. 325 au lieu de 0 gr. 404 pour l'alcoolature à chaud) ;

2° Que le retour à gauche, après invertine, est de 8° au moins, supérieur à celui de l'alcoolature à chaud (11° 20' au lieu de 2° 49') ;

3° Que, enfin, la quantité de sucre réducteur, formé pour ce retour de 11° 20', est aussi beaucoup plus élevée que la quantité de sucre réducteur formé pour le retour à gauche de l'alcoolature à chaud (6 gr. 860 au lieu de 1 gr. 659) (1).

Il est donc certain que, dans ces racines d'aconit, comme d'ailleurs dans quelques autres organes souterrains, ainsi que

(1) Ces données (11° 20' et 6 gr. 860 SR) correspondent toujours à la présence de sucre interverti provenant d'un dédoublement de saccharose, car les déviations optiques observées correspondent à celles que donne le calcul.

nous aurons occasion de le constater pour les teintures faites avec les racines de valériane et les bulbes de colchique, les principes hydrolysables par l'invertine ont subi, au cours de la dessiccation à l'étuve à 30°-32°, de très profonds changements : nous remarquons, en effet, qu'il y a eu, dans de notables proportions, augmentation de ces principes.

Que penser de cette augmentation, de cette formation de saccharose ou d'un sucre analogue ? par quel mécanisme ce sucre a-t-il pris naissance ? Doit-on l'attribuer à un ferment, qui, pendant la dessiccation, exercerait une certaine action sur les hydrates de carbone ? Ce sont là des questions très délicates et dont la solution n'apparaît pas clairement.

On peut, cependant, penser, avec BOURQUELOT et BRIDEL (1) qui, dernièrement, ont remarqué un fait semblable dans la racine de gentiane séchée à l'étuve, que ce qui se passe, pendant la dessiccation, est analogue à ce qui se produit dans les fruits que l'on met encore verts et acides, dans un endroit sec et chaud, afin qu'ils mûrissent et deviennent sucrés.

Quant à l'émulsine, on constate, sous son influence, un faible retour à droite de 4', inférieur de 4' au retour à droite de l'alcoolature à chaud : il semble donc que le principe glucosidique n'a pas été détruit ou ne l'a été que fort peu durant la dessiccation.

Deuxième essai. — Bien que les résultats obtenus ne diffèrent pas énormément de ceux trouvés dans le premier essai, il est cependant à signaler :

1° Que la déviation du liquide A (témoin) est, dans ce second essai, un peu moins élevée que celle du liquide A (témoin) du premier essai (+ 9°5' au lieu de + 9°22') tandis que la quantité de sucre réducteur augmentait légèrement (0 gr. 444 au lieu de 0 gr. 325) ;

2° Que le retour à gauche, après invertine, est un peu plus élevé dans ce second essai que dans le premier (11°34' au lieu de 11°20') ;

3° Que l'émulsine, enfin, a été sans action et n'a amené aucun

(1) BOURQUELOT et BRIDEL. — *Loc. cit.*

changement ni dans les propriétés optiques ni dans la quantité de sucre réducteur du liquide B

Il semble donc que la composition de cette teinture à chaud, a subi une très légère modification pendant le temps qui a séparé les deux essais.

B. — *Teinture faite à froid.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné, pour les deux essais, les résultats suivants :

α = rotation ; SR = sucre réd. ; l = 2 ; 100 cm ³ = 100 gr. de racines fraîches (après H ² S) (avant H ² S)					
DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de racines fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à <i>droite</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de racines fraîches
mars 1909	α + 7°24'	— 1°21'	8°45'	— 1°21'	0
	SR 0,943	6,303	5,360	6,303	0
déc. 1909	α + 7°33'	— 1°50'	9°23'	— 1°50'	0
	SR 1,236	6,972	5,736	6,972	0

Premier essai. — Nous remarquons, dans cette teinture à froid :

1° Que la déviation dextrogyre du liquide A (témoin) a sensiblement diminué par rapport à la déviation du même liquide A (témoin) de la teinture à chaud (+ 7°24' au lieu de + 9°22') ;

2° Que la quantité de sucre réducteur de ce liquide accuse au contraire une augmentation sensible comparativement à la quantité de sucre réducteur initial de la teinture à chaud (0 gr. 943 au lieu de 0 gr. 325) ;

3° Que le recul à gauche, après invertine, n'est plus ici que de 8°45' au lieu de 11°20' pour la teinture à chaud et que la

quantité de sucre réducteur a diminué dans les mêmes proportions ;

4° Que l'émulsine, enfin, a été sans action.

Il est donc certain que de nouveaux changements sont survenus dans cette teinture à froid : un dédoublement des principes hydrolysables par l'invertine a certainement eu lieu puisque la déviation du liquide A (témoin) a diminué, tandis que le sucre réducteur augmentait et que le retour à gauche, après invertine, accusait une diminution de 3°.

Devons-nous admettre qu'une partie de ces principes dédoubleables par l'invertine a été hydrolysée sous l'action d'un ferment analogue non détruit par la dessiccation à l'étuve ?

Devons-nous admettre que ce dédoublement s'est produit au moment du broyage des racines sèches ? Vraisemblablement non, car la teinture à chaud ne présenterait pas une quantité aussi grande de ces principes. Devons-nous admettre, enfin, que ce dédoublement s'est produit pendant la macération des racines sèches (alcool à environ 70°), sous l'action d'un ferment analogue à l'invertine ? Mais on sait que l'invertine n'agit pas en milieu même faiblement alcoolique.

Si donc nous ne pouvons donner de ce fait une raison plausible, nous sommes cependant forcés de constater qu'il y a eu, dans cette teinture, un certain dédoublement des principes hydrolysables par l'invertine.

Deuxième essai. — Les résultats que donne ce deuxième essai ne diffèrent que peu de ceux donnés par le premier essai ; il est à constater cependant que le retour à gauche, après invertine, ainsi que la quantité de sucre réducteur correspondante sont un peu plus élevés que dans le premier essai (9°23' avec 5 gr. 736 de sucre réducteur au lieu de 8°45' avec 5 gr. 360).

Dosage des alcaloïdes

(par la méthode silicotungstique du Codex de 1908).

Pour le dosage des alcaloïdes dans ces préparations, j'ai suivi, à peu de chose près, la méthode indiquée par le Codex de 1908, méthode que j'ai décrite longuement au sujet du dosage des alcaloïdes dans les préparations obtenues avec les

feuilles d'aconit : mais, au lieu d'opérer sur 500 cm³ d'alcoolé, mes essais ont été faits ici sur 200 cm³.

Le poids du résidu, multiplié par 0,793 puis par 5, donnera le poids des alcaloïdes totaux contenus dans 1.000 cm³ de liquide.

Voici les résultats que j'ai obtenus (dosages faits en mars 1909):

PRÉPARATIONS	Pour 200 cm ³ d'alcoolé	Pour 100 gr. de racines	
		fraîches	sèches (1)
Alcoolature à chaud..	0,2206	0,2978 (2)	0,9926 (3)
— à froid (4).	0,1879	0,2536	0,8453
Teinture à chaud.....	0,1983	0,2678	0,8927
— à froid.....	0,1820	0,2452	0,8173

(1) C. KELLER écrit que les racines sèches contiennent de 0,87 à 1,23 p. 100 d'alcaloïdes : *Ap. Zeit.*, 163, 1894, d'après *Journ. de Pharm. et de chim.*, [6], III, 301, 1896.

(2) Ces chiffres sont obtenus par le raisonnement suivant : si 200 cm³ d'alcoolé donnent 0,2206 d'alcaloïdes, 2.700 cm³ donneront

$$\frac{2.700 \times 0.2206}{200} = 2.978$$

cette quantité correspond à 1.000 gr. de racines fraîches dont 100 gr. donneront 10 fois moins soit 0,2978.

(3) Sachant que les racines fraîches ont perdu 70 p. 100 d'eau, 30 gr. de racines sèches (= 100 gr. de racines fraîches) donnent 0,2978 d'alcaloïdes et 100 gr. de ces dernières donneront

$$\frac{0,2978 \times 100}{30} = 0,9926 \text{ d'alcaloïdes.}$$

(4) ECALLE a reconnu que les alcoolatures à froid d'aconit étaient des préparations stables au point de vue des alcaloïdes, *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XVI, 18, 1902.

Par ces résultats on constate que l'alcoolature faite à chaud est la préparation renfermant le plus d'alcaloïdes ; mais il est à remarquer, aussi, que cette quantité d'alcaloïdes

diffère peu de celle trouvée pour les autres préparations surtout pour les deux teintures à chaud et à froid. Il semblerait donc que l'emploi de l'alcool bouillant n'ait pas ici une bien grande importance, du moins en ce qui concerne le principe actif.

J'ai pensé qu'il serait intéressant de comparer, au point de vue de la teneur en alcaloïdes, les différentes préparations de racines d'aconit, ainsi obtenues, avec l'alcoolature et la teinture du Codex de 1884.

Des dosages, dans ces préparations du Codex, ont déjà été faits en 1901 par ECALLE (1) et en 1909 par E. DÉJEAN (2). Voici les chiffres qu'ils ont obtenus :

Pour 1.000 cm ³ d'alcoolature à froid	= 1 gr. 6653 d'alcaloïdes	(ECALLE).
— — — — —	= 1 gr. 24176	— (DÉJEAN).
— de teinture — — — — —	= 1 gr. 497184	— (DÉJEAN).

Mais, pour comparer mes résultats à ceux ci-dessus, je suis obligé de ramener mes préparations aux proportions de celles du Codex de 1884.

Ainsi, pour l'alcoolature, j'aurais dû traiter les 1.000 gr. de racines fraîches, que j'ai employées, par 1.000 gr. d'alcool à 90°; sachant que ces 1.000 gr. de racines fraîches contiennent 700 gr. d'eau, je puis dire que les principes solubles de ces 1.000 gr. de racines seront dissous dans 1.700 gr. de liquide (1.000 gr. d'alcool à 90° + 700 gr. d'eau).

D'autre part, on a vu que 1.000 gr. de racines fraîches donnent pour l'alcoolature à chaud, 2 gr. 978 d'alcaloïdes (3); les 1.700 gr. de colature contiendront donc 2 gr. 978 d'aconitine et 1.000 gr. en donneront $\frac{2,978 \times 1.000}{1.700} = 1 \text{ gr. } 7517$.

Un calcul identique nous montre que 1.000 gr. d'alcoolature à froid donneront 1 gr. 4917 d'alcaloïdes.

Enfin, pour faire la teinture du Codex de 1884, il m'aurait fallu traiter les 300 gr. de racines sèches (1.000 gr. de racines fraî-

(1) ECALLE, *loc. cit.*.

(2) E. DEJEAN, *loc. cit.*.

(3) En effet, si 100 gr. de racines fraîches donnent 0 gr. 2978 d'alcaloïdes, 1.000 gr. en donneront 2 gr. 979.

ches — 700 gr. d'eau) par 1.500 gr. d'alcool à 60° 1; les 300 gr. de racines sèches donneront pour la teinture à chaud, et par un calcul analogue aux précédents. 2 gr. 6771 d'alkaloïdes (2).

Si donc 1.500 gr. de teinture contiennent 2 gr. 6771 d'alkaloïdes, 1.000 gr. en donneront $\frac{2,677 \times 1.000}{1.500} = 1 \text{ gr. } 7846$.

Par un calcul semblable on trouve que 1.000 gr. de teinture à froid donnent 1 gr. 6380 d'alkaloïdes.

Pour 1.000 gr.	Résultats obtenus	Procédé du Codex : résultats de	
		DÉJEAN	ECALLE
Alcoolature à chaud..	1,7517		
— à froid...	1,4917	1,241768	$\left\{ \begin{array}{l} \text{de } 0,92146 \\ \text{à } 1,6653 \end{array} \right.$
Teinture à chaud.....	1,7846		
— à froid.....	1,6380 (4)	1,497184	

(1) PROCTOR a trouvé 2 gr. environ d'aconitine pour 1.000 gr. de teinture d'aconit d'Europe : il recommande aussi de sécher les racines avec beaucoup de soin. (Aconitine ; sa proportion comparée dans les racines d'aconit ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [4], 111, 113, 1866).

Il ressort de l'examen de ces chiffres, rassemblés dans le tableau ci-dessus, que les teintures à chaud et à froid, ainsi que l'alcoolature à chaud, renferment à peu de chose près, la même proportion d'alkaloïdes ; seule, l'alcoolature à froid donne une proportion un peu moindre de principes actifs.

(1) Il faut, en effet, pour préparer la teinture du Codex de 1884, 500 gr. d'alcool à 60° pour 100 gr. de racines sèches ; pour 300 gr. de ces dernières, il faudra $\frac{500 \times 300}{100} = 1.500 \text{ gr. d'alcool à } 60^\circ$.

(2) En effet, si 200 cm³ de teinture à chaud donnent 0 gr. 1983 d'alkaloïdes, 2.700 cm³ en donneront $\frac{0,1983 \times 2.700}{200} = 2 \text{ gr. } 677$.

Il paraît donc probable que les alcaloïdes ne sont presque pas détruits par la dessiccation, surtout si celle-ci est conduite avec soin.

Séparation du sucre de canne des racines d'aconit sèches du commerce.

L'augmentation si importante des produits dextrogyres, dans les racines d'aconit, pendant la dessiccation, augmentation que l'action de l'invertine permettait de supposer due à une formation de sucre de canne, m'avait fait penser que, s'il en était ainsi, l'extraction de ce principe sucré des racines desséchées serait particulièrement facile. L'expérience a confirmé cette supposition : j'ai retiré avec la plus grande facilité du sucre de canne des racines d'aconit sèches du commerce.

Extraction du sucre. — J'ai employé à cet effet le procédé bien connu, à la baryte. Voici comment j'ai opéré : 1.000 gr. de racines sèches du commerce, broyées au hachoir « *Universal* » (dents n° 2), ont été projetées dans 2.000 cm³ d'alcool à environ 80° porté à l'ébullition que l'on maintient pendant 20 minutes ; on laisse refroidir et on reporte une seconde fois le liquide à l'ébullition pendant 20'.

Le liquide alcoolique refroidi est filtré ; on exprime le résidu et on réunit les 2 liquides que l'on distille au bain-marie, en présence d'un peu de CO³Ca, jusqu'à consistance d'extrait sec : on obtient ainsi 120 gr. environ d'extrait, qu'on dissout dans 800 cm³ d'eau et qu'on défèque avec 125 cm³ de sous-acétate de plomb.

On élimine l'excès de plomb avec environ 40 cm³ d'acide sulfurique au dixième. On filtre et on triture, petit à petit, au mortier, le liquide filtré avec environ 150 grammes d'hydrate de baryte ; il y a formation de sucrate de baryte soluble que l'on précipite par 3.000 cm³ d'alcool à 90°. Le précipité est recueilli et essoré sur un entonnoir de Buchner ; on le dissout dans 900 cm³ d'eau distillée et l'on soumet le liquide à l'action de l'acide carbonique jusqu'au moment où ce dernier ne se trouve plus absorbé. Le sucrate de baryte est ainsi décomposé

en formant du carbonate de baryte insoluble qui se dépose et en mettant le sucre en liberté.

On filtre, on fait bouillir quelques minutes de manière à chasser l'excès d'acide carbonique ; on filtre de nouveau le liquide refroidi et on le distille au bain-marie, sous pression réduite, jusqu'à consistance d'extrait sec.

Sur le résidu qui pèse environ 30 grammes on fait 10 reprises avec 50 cm³ d'alcool bouillant, cinq avec de l'alcool à 95° et cinq avec de l'alcool à 90°. Les liqueurs sont décantées au bout de 24 heures de repos et amorcée avec du saccharose : la cristallisation commence immédiatement.

Au bout d'une quinzaine de jours, les cristaux sont recueillis et essorés à la trompe ; on les dissout ensuite dans environ 100 cm³ d'eau distillée, on ajoute un peu de noir animal afin de décolorer la solution légèrement jaunâtre : on filtre et on redistille au bain-marie, sous pression réduite, jusqu'à consistance d'extrait sec. Cet extrait est repris avec trois fois 50 cm³ d'alcool à 90° bouillant et les liqueurs sont décantées au bout de 24 heures de repos ; on les amorce avec un peu de saccharose et la cristallisation commence presque aussitôt.

Au bout d'une huitaine de jours, on recueille les cristaux sur un petit entonnoir de Buchner, on les essore à la trompe, on les lave avec un peu d'alcool à 90° et on les fait sécher dans le vide sulfurique pendant quelques jours.

Identification du sucre. — La caractérisation du sucre est alors faite sur ces cristaux.

Pouvoir rotatoire. — On trouve pour ces cristaux :

$$\alpha_D = + 66.7$$
$$(\alpha = + 29', \quad v = 100 \text{ cm}^3, \quad p = 0,3624, \quad l = 2)$$

Point de fusion. — Ces cristaux, en tube effilé, au bain d'huile fondent à + 180°.

Action de l'invertine. — La solution, utilisée pour la détermination du pouvoir rotatoire (0 gr. 3624 p. 100 cm³), n'est pas réductrice ; sa déviation est de + 29'.

Après action de l'invertine (5 jours), la déviation est passée à — 4' et le sucre réducteur trouvé est de 0 gr. 333 p. 100. Or

c'est bien du sucre interverti, car le calcul établit que 0 gr. 333 de sucre réducteur représentent à $+ 17^{\circ}$ (pour $\alpha_D = - 19^{\circ}5$) une déviation gauche de $0^{\circ}129 (- 7')$; ils proviennent de

$$0 \text{ gr. } 333 \times \frac{342}{360} = 0 \text{ gr. } 32635$$

de sucre de canne, dont la déviation droite était de $0^{\circ}434 (+ 26')$ (pour $\alpha_D = + 66^{\circ}6$). Si donc la conclusion est juste, la déviation primitive $(+ 29')$ a dû subir, vers la gauche, un retour de la somme de ces deux déviations, soit $33'$: la déviation trouvée étant de $31'$, on peut dire que la concordance est aussi parfaite que possible (différence $2'$).

De ces résultats nous pouvons donc conclure que le sucre examiné est bien du saccharose.

En résumé, pour les racines d'aconit, l'alcoolature à chaud et les teintures à chaud et à froid, préparées suivant les données du Codex de 1884, sont des préparations excellentes et dont la teneur en alcaloïdes est sensiblement identique dans presque tous les cas, malgré que la drogue subisse d'assez profondes modifications pendant la dessiccation ; pour les préparations faites toutes avec les mêmes quantités d'alcool à 90° et de plante, l'alcoolature faite à chaud est la préparation qui renferme une proportion de principes actifs légèrement plus élevée.

Parmi les modifications qui surviennent dans les racines fraîches, pendant la dessiccation il en est qui sont particulièrement intéressante : c'est cette nouvelle formation de principes sucrés. Il eût été intéressant, pour confirmer l'hypothèse émise récemment par Em. BOURQUELOT et BRIDEL (1) à propos de la racine de gentiane, hypothèse que j'aurai l'occasion de citer encore au sujet des bulbes de colchique et des racines de valériane, il eût été intéressant, dis-je, d'agir, comme ces auteurs l'ont fait, sur le même lot de racines — fraîches et sèches — et de montrer ainsi, qu'avec des procédés d'extraction identiques, on n'a pu obtenir de saccharose avec les racines fraîches alors qu'on en obtenait facilement avec les racines sèches.

(1) Em. BOURQUELOT et BRIDEL.— *Loc. cit.*.

2° BULBE DE COLCHIQUE

(*Colchicum autumnale* L.).

Les bulbes de colchique, récoltés en automne 1907, ont été traités, à l'état frais, quelques jours après leur récolte, le 21 novembre 1907 ; les petites racines, la tunique et les jeunes pousses ont été retirées et les bulbes, ainsi mondés, ont servi à faire, selon la méthode précédemment décrite, les alcoolatures et les teintures alcooliques à chaud et à froid.

Ces bulbes, provenant d'une seule récolte, ont été répartis en quatre lots de 750 gr. chacun ; deux lots ont servi à préparer, immédiatement, avec 1.500 cm³ d'alcool à 90° les deux alcoolatures à chaud et à froid en ayant soin de ne couper les bulbes frais qu'en trois ou quatre morceaux pour les projeter dans l'alcool porté à l'ébullition. Les deux autres lots, soumis à la dessiccation (étuve à 30°-32°), sans que les bulbes aient été coupés, ont perdu chacun environ 535 gr. d'eau (sensiblement 72 pour 100) (1) ; ces deux derniers lots ont servi à préparer avec 1.500 cm³ d'alcool à 90° les deux teintures à chaud et à froid en ayant soin de remplacer l'eau évaporée, pendant la dessiccation, par une même quantité d'eau distillée.

La coloration de ces quatre préparations, conservées au frais, à l'abri de la lumière et dans des flacons hermétiquement bouchés, n'est pas tout à fait la même : tandis que l'alcoolature obtenue à chaud est jaune clair, l'alcoolature obtenue à froid est jaune rougeâtre ; il est possible que cette dernière coloration soit due à une oxydase qui, n'ayant pas été détruite par la chaleur, aurait exercé son action pendant la macération de la plante dans l'alcool froid. Quant aux teintures, elles présentaient toutes deux à peu près la même coloration rougeâtre.

Aucune de ces alcoolatures ni teintures n'a donné, au bout d'un an environ de préparation, de coloration bleue directe-

(1) MM. ALLEN et HANBURG, de Londres, donnent comme moyenne obtenue pendant 10 ans, par la dessiccation, dans leur laboratoire, de 16 quintaux de bulbes, le chiffre de 70 p. 100 d'eau.

ment avec la teinture fraîche de résine de gaïac seule : aucune de ces préparations ne contient donc d'oxydase. Mais, en présence d'une macération aqueuse de gruau, la coloration bleue, due vraisemblablement à la décomposition d'un peroxyde lequel donne naissance à de l'oxygène actif, apparaît franchement : ces préparations ont donc toutes été le siège de phénomènes plus ou moins importants d'autoxydation.

Essai des alcoolatures à l'invertine et à l'émulsine

(bulbes frais).

A. — *Alcoolature faite à chaud* (essai fait en décembre 1908, c'est-à-dire après environ 12 mois de préparation).

L'expérience a été conduite d'une façon analogue à tous les autres essais : 500 cm³ de colature ont été distillés au bain-marie, sous pression réduite, jusqu'à consistance d'extrait sec lequel est repris par une quantité d'eau thymolée saturée suffisante pour faire un volume de 185 cm³ : cette solution correspond sensiblement à 185 gr. de bulbes frais (1).

Voici les résultats que j'ai observés pour 100 cm³ = 100 gr. de bulbes frais :

α = rotation; SR = sucre réd.; 1 = 2; 100 cm ³ = 100 gr. de bulbes frais					
DATE de l'essai	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à gauche de la déviation et SR formé pour 100 g. de bulbes frais	Liquide C après émulsine	Retour à droite de la déviation et SR formé pour 100 g. de bulbes frais
déc. 1908	α + 5°9'	— 1°34'	6°43'	— 1°23'	11'
	SR 0,118	4,246	4,128	4,459	0,213

(1) En effet, on a traité 750 gr. de bulbes frais (renfermant 535 gr. d'eau) par 1.500 cm³ d'alcool à 90° bouillant, et, après l'opération, on a rétabli le poids primitif. La solution a donc un volume (si on ne tient pas

Sous l'action de l'invertine, on observe donc un retour à gauche assez élevé de 6°43' avec formation de 4 gr. 128 de sucre réducteur ; ces données correspondent à la présence de sucre interverti provenant, vraisemblablement, d'un dédoublement de saccharose, car les déviations polarimétriques observées correspondent assez bien à celles que donne le calcul (différence 6').

Sous l'action de l'émulsine, on remarque aussi un faible retour à droite, de la déviation, indiquant ainsi la présence, en faible quantité, d'un principe dédoublable par ce ferment.

B. — *Alcoolature faite à froid.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné, pour deux essais faits à différentes dates, les résultats suivants :

α = rotation ; SR=sucre réd. ; 1=2 ; 100 cm ³ = 100 gr. de bulbes frais					
DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de bulbes frais	Liquide C après émulsine	Retour à <i>droite</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de bulbes frais
déc. { 1908	α + 5° 13'	— 1° 46'	6° 59'	— 1° 34'	12'
	SR 0,118	4,403	4,285	5,573	0,173
nov. { 1909	α + 5° 8'	— 1° 52'	7°	— 1° 36'	16'
	SR 0,209	4,488	4,279	4,688	0,200

Premier essai. — Nous remarquons par ces résultats que l'alcoolature à froid ne diffère que bien peu de l'alcoolature compte du volume des matières dissoutes) sensiblement égal à 1.500 cm³ + 535 cm³ d'eau, c'est-à-dire à 2,035 cm³ de liquide dont 500 cm³ représentent : $\frac{760 \times 500}{2,035} = 184$ gr. 275. Ce même raisonnement s'applique aux autres opérations.

à chaud : le sucre réducteur et les déviations polarimétriques trouvés sont en effet sensiblement les mêmes dans ces deux préparations. Seul, le recul à gauche est, dans l'alcoolature à froid, légèrement plus élevé que dans l'alcoolature à chaud ($6^{\circ}59'$ au lieu de $6^{\circ}43'$), et cet écart est d'ailleurs de peu d'importance.

Sous l'action de l'émulsine, le retour à droite est le même dans ces deux préparations.

Deuxième essai. — Les résultats trouvés pour ce second essai sont sensiblement identiques à ceux trouvés pour le précédent essai. Seul le retour à droite, sous action de l'émulsine, paraît légèrement plus élevé.

Essai des teintures alcooliques à l'invertine et à l'émulsine
(bulbes secs).

A. — *Tiecture faite à chaud.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné, pour les deux essais, les résultats suivants :

α = rotation ; SR = sucre réd. ; l = 2 ; 100 cm ³ = 100 g. de bulbes frais					
DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à gauche de la déviation et SR formé pour 100 g. de bulbes frais	Liquide C après émulsine	Retour à droite de la déviation et SR formé pour 100 g. de bulbes frais
janvier 1909	α + $7^{\circ}24'$	— $2^{\circ}34'$	$9^{\circ}58'$	— $2^{\circ}13'$	21'
	SR 0,168	6,256	6,088	6,603	0,347
nov. 1909	α + $7^{\circ}15'$	— $2^{\circ}23'$	$9^{\circ}38'$	— $2^{\circ}1'$	22'
	SR 0,187	6,023	5,836	6,371	0,348

Premier essai. — De la comparaison de ces résultats, nous remarquons :

1° Que la déviation observée du liquide A (témoin) est ici de + 7°24', c'est-à-dire supérieure de plus de 2° aux déviations de l'une ou l'autre des alcoolatures, (+ 5° 9' pour l'alcoolature à chaud et + 5° 13' pour l'alcoolature à froid) ; quant à la quantité de sucre réducteur, elle n'a pour ainsi dire pas varié ;

2° Que le recul à gauche, après invertine, est très sensiblement supérieur aux reculs donnés par les deux alcoolatures 9°58' au lieu de 6°43' pour l'alcoolature à chaud et 6°59' et 7° pour l'alcoolature à froid), et que la quantité de sucre réducteur formé pour ces retours provient vraisemblablement d'un dédoublement de saccharose, car les déviations polarimétriques observées correspondent toujours à celles que donne le calcul (différence 6') ;

3° Que le retour à droite, sous action de l'émulsine, a sensiblement augmenté (21' au lieu de 11' pour l'alcoolature à chaud et 12' pour l'alcoolature à froid).

On voit donc que, certainement, dans cette plante encore, il s'est passé pendant la dessiccation des phénomènes importants qui nous échappent et qui ont changé, au point de vue des principes hydrolysables par l'invertine, la composition de la drogue. On a signalé, dans les bulbes à l'état frais, outre la colchicine, la présence d'hydrates de carbone (amidon, gomme), de tanin, de résine. Un ferment s'y trouverait-il, qui, pendant la dessiccation, exercerait une certaine action sur ces produits ? Se forme-t-il du saccharose et comment se forme-t-il ? Ce sont là des questions délicates et dont la solution n'apparaît pas clairement. Il est, cependant, un fait certain : c'est que, par ces résultats, on constate la présence, dans la teinture à chaud (comme d'ailleurs dans la teinture à froid) d'une quantité de principes hydrolysables par l'invertine plus grande que celle trouvée pour les deux alcoolatures (1).

Enfin, un autre fait curieux à signaler est l'augmentation, dans cette teinture, du retour à droite de la déviation sous action de l'émulsine, fait qui s'est produit, mais en plus grand dans le cas des feuilles de laurier-cerise et qui laisserait supposer que le principe glucosidique a augmenté dans une

(1) Nous avons déjà remarqué ce fait au sujet des racines sèches d'aconit.

certaine proportion : il nous est malheureusement impossible d'infirmer ou d'affirmer ce fait, ne possédant, aucun procédé de dosage de ce principe glucosidique qui n'a d'ailleurs pas encore été isolé.

Deuxième essai. — Les résultats de cette seconde expérience diffèrent bien peu de ceux de la première ; cependant, le retour à gauche après invertine est, dans ce deuxième essai, inférieur de 20' au retour à gauche du premier essai (9°38' au lieu de 9°58').

B. — Teinture faite à froid. — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné, pour les deux essais, les résultats suivants :

α = rotation ; SR = sucre réd. ; l = 2 ; 100 cm ³ = 100 gr. de bulbes frais					
DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à gauche de la déviation et SRformé pour 100 g. de bulbes frais	Liquide C après émulsine	Retour à droite de la déviation et SRformé pour 100 g. de bulbes frais
janv. 1910 { α	+ 6° 19'	— 2° 21'	8° 40'	— 2° 7'	14'
SR	0,237	5,529	5,292	5,745	0,217
nov. 1909 { α	+ 6° 25'	— 1° 58'	8° 23'	— 1° 43'	15'
SR	0,247	5,363	5,116	5,640	0,277

Premier essai. — Nous constatons par la comparaison de ces résultats :

1° Que, comme pour la teinture à chaud, la déviation du liquide A (témoin) est encore ici plus élevée que les déviations des liquides A des deux alcoolatures à chaud et à froid (+ 6° 19' au lieu de respectivement + 5° 13' et + 5° 9') ;

2° Que le recul à gauche, après invertine, est supérieur en-

core aux reculs à gauche des 2 alcoolatures ($8^{\circ} 40'$ au lieu de respectivement $6^{\circ} 43'$ et $6^{\circ} 59'$) avec une quantité de sucre réducteur formé, proportionnellement supérieure ;

3° Que ce recul à gauche est cependant moins élevé que celui de la teinture à chaud ($8^{\circ} 40'$ au lieu de $9^{\circ} 58'$) et que la quantité de sucre réducteur est aussi moins élevée (5 gr. 202 au lieu de 6 gr. 088) (1) ;

4° Que la déviation du liquide A (témoin) de cette teinture à froid est inférieure à la déviation du liquide A (témoin) de la teinture à chaud ($+ 6^{\circ} 19'$ au lieu de $+ 7^{\circ} 24'$) ;

5° Que, enfin, le retour à droite, sous action de l'émulsine, est dans cette teinture à froid un peu plus faible que celui de la teinture à chaud ($14'$ au lieu de $21'$).

Il résulte donc de ces constatations que la teinture à froid a, par rapport à la teinture à chaud, subi certainement quelques changements, sous l'action de causes inconnues, Ainsi, le poids du sucre réducteur initial étant le même dans les deux teintures, la teinture à froid accuse un retour à gauche, après invertine, sensiblement moins élevé que le retour à gauche de la teinture à chaud. Faut-il admettre qu'une partie des principes dédoublables par l'invertine a été hydrolysée sous l'action d'un ferment analogue non détruit par la dessiccation ? Faut-il admettre que ce dédoublement s'est produit au moment du broyage des bulbes secs ? Non, sans doute, car la teinture à chaud ne présenterait pas une si grande quantité de ces principes. Faut-il admettre plus vraisemblablement que ce dédoublement a eu lieu pendant la macération des bulbes secs (alcool à environ 70°) sous l'action d'un enzyme analogue à l'invertine ? Mais on sait pourtant que l'invertine n'agit pas en milieu faiblement alcoolique.

Si donc nous ne pouvons donner de ce fait une raison plausible, nous sommes cependant forcés de constater qu'il y a eu dans cette teinture un certain dédoublement des principes hydrolysables par l'invertine.

Deuxième essai. — Les résultats donnés par cette seconde expérience se rapprochent très sensiblement de ceux donnés

(1) Fait déjà remarqué au sujet de la teinture à froid de racines d'aconit.

par le premier essai : seul, le retour à gauche, après invertine, est, dans ce dernier essai, un peu moins élevé que celui du premier essai (+ 8° 23' au lieu de + 8° 40'), mais la différence n'est pas si sensible pour qu'on y attache une grande importance.

Cette teinture à froid semble donc être restée semblable à elle-même pendant les 10 mois qui ont séparé les deux essais.

Dosage de la colchicine (procédé Katz-Linde, arrangé par BREDEMANN) (1). — Pour le dosage de la colchicine (2) dans les liquides alcooliques (alcoolatures et teintures), j'ai suivi, à peu de chose près, la méthode indiquée par BREDEMANN : 100 cm³ de colature sont distillés au bain-marie, sous pression réduite, jusqu'à environ 20 gr. ; on ajoute 0 gr. 5 de paraffine et 20 gr. d'eau ; on chauffe de nouveau pour chasser tout l'alcool. Il reste environ 10 à 15 gr. de liquide ; on laisse refroidir ; la paraffine est séparée sur le filtre, puis fondue à nouveau avec 10 gr. d'eau distillée plus 1 gr. d'acide acétique cristallisable ; on la recueille sur le même filtre qu'on lave soigneusement. Le filtrat total est agité avec du chloroforme. LINDE a proposé, pour faciliter le passage de la colchicine de la solution aqueuse dans le chloroforme, de saturer la solution de NaCl, mais sans en ajouter un excès, ce qui serait nuisible ; il suffit qu'une trace de sel reste indissoute ; on agite alors, à plusieurs reprises, avec du chloroforme : d'abord 20 cm³, puis 10 cm³ jusqu'à ce que la solution ne donne plus qu'un trouble minime avec une solution N/20 d'iodure de potassium.

Les solutions chloroformiques sont réunies puis filtrées sur un filtre, sans pli, imbibé de chloroforme, puis évaporées dans une capsule tarée ; le résidu est repris par de l'eau distillée pour détruire la combinaison colchico-chloroformique. Cette

(1) Untersuchungen über den Gehalt des Semen Colchici und des Bulbus Colchici an Alkaloiden, und über zweckmässige Methoden zur Bestimmung dieses Alkaloidgehalts. (*Ap. Ztg.*, 1903, 817-828-840).

(2) A. R. L. DOHME, H. ENGELHARDT et ROLAND SCHMIDT écrivent que les résultats en colchicine, que donne le procédé de « the United States pharmacopœia », sont toujours trop élevés, la colchicine ainsi obtenue n'étant pas pure ; ils proposent de purifier cet alcaloïde en appliquant le procédé de PANCHAUD qui consiste à dissoudre l'alcaloïde dans un peu de chloroforme et d'éther et à le reprécipiter par de l'éther de pétrole (*The pharmaceutical journal*, 512, avril 1910).

solution aqueuse, filtrée, si c'est nécessaire, est évaporée à l'étuve à 100° ; puis le résidu, séché jusqu'à poids constant dans un dessiccateur à SO^4H^2 , est pesé.

Voici les résultats que j'ai obtenus (ces dosages ont été faits en février-mars 1909) :

PRÉPARATIONS	pour 100 cm ³ de liquide	Pour 100 gr de	
		bulbes frais	bulbes secs
Alcoolature à chaud...	0,0502	0,136 ⁽¹⁾	0,485 ⁽²⁾
Alcoolature à froid...	0,0405	0,109	0,380
Teinture à chaud.....	0,04025	0,100	0,380
Teinture à froid.....	0,041	0,111	0,396

(1) BREDEMANN a trouvé 0 gr. 1945 de colchicine p. 100 gr. de bulbes frais ; A.-R.-L. DOHME, H. ENGELHARDT et ROLAND SCHMIDT trouvent les chiffres suivants de 0,139 à 0,193.

(2) HOUDOUX trouve, pour 1.000 gr. de bulbes desséchés à l'air, de 2 à 3 gr. de colchicine ; étude sur la colchique d'automne, *thèse, Paris*, 1880.

Nous constatons donc, par ces résultats, que c'est l'alcoolature à chaud qui renferme le plus de colchicine : quant aux autres préparations, la teneur en alcaloïde n'a, pour ainsi dire, pas varié et la différence qui les sépare de l'alcoolature à chaud n'est pas très sensible.

J'ai pensé qu'il serait intéressant de comparer, au point de vue de la colchicine, les différentes alcoolatures et teintures, ainsi obtenues, avec l'alcoolature et la teinture du Codex de 1884.

Les dosages de la colchicine, dans ces préparations du Codex, ont été faits, en 1909, par E. DÉJEAN, au travail de qui j'emprunte les chiffres suivants (1) :

(1) E. DEJEAN. — Etude comparative du principe actif dans quelques alcoolatures et teintures ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XXIX, 279, 1909.

0 gr. 690 de colchicine p. 1.000 gr. d'alcoolature
0 gr. 0364 — — — de teinture.

Mais, pour comparer mes résultats à ces derniers, je suis obligé de ramener mes préparations aux proportions de celles du Codex de 1884.

Ainsi, pour faire l'alcoolature du Codex, j'aurais dû traiter 750 gr. de bulbes frais, que j'ai employés, par 750 gr. d'alcool à 90°; sachant que ces 750 gr. de bulbes frais contiennent 535 gr. d'eau, je puis dire que les principes solubles de ces 750 gr. de bulbes sont dissous dans 1.285 gr. de liquide (750 gr. d'alcool + 535 gr. d'eau).

D'autre part, on calcule facilement que 750 gr. de bulbes frais donnent, pour l'alcoolature à chaud, 1 gr. 021 de colchicine (1); les 1.285 gr. de colature contiendront donc 1 gr. 021 de colchicine et 1.000 gr. en contiendront : $\frac{1,021 \times 1,000}{1,285} = 0 \text{ gr. } 794.$

Un calcul identique nous montre que 1.000 gr. d'alcoolature à froid donnent 0 gr. 641 de colchicine.

Enfin, pour faire la teinture du Codex, j'aurais dû traiter les 215 gr. de bulbes secs (750 gr. de bulbes frais moins 535 gr. d'eau) par 1.075 gr. d'alcool à 60° (2). Ces 215 gr. de bulbes secs donnent, pour la teinture à chaud, par un calcul analogue aux précédents, 0 gr. 818 de colchicine (2); 1.075 gr. de teinture donnent donc 0 gr. 818 de colchicine et 1.000 gr. en contiendront 0 gr. 760.

(1) En effet, si 100 cm³ d'alcoolature à chaud donnent 0,0502 de colchicine; 1 cm³ donnera $\frac{0,0502}{100}$ et 2.035 cm³ donneront :

$$\frac{0,0502 \times 2.035}{100} = 1,021.$$

(2) Il faut, en effet, pour faire la teinture du Codex de 1884, 500 gr. d'alcool à 60° p. 100 gr. de bulbes secs; pour 215 gr. de bulbes secs, il faudra donc $\frac{500 \times 215}{100} = 1.075$ d'alcool à 60°.

(3) En effet, si 100 cm³ de teinture donnent 0,04025 de colchicine, 1 cm³ donnera $\frac{0,04025}{100}$ et 2.035 en donneront $\frac{0,04025 \times 2.035}{100} = 0,818.$

La teinture à froid donnera, par un calcul analogue, 0 gr. 775 de colchicine pour 1.000 gr. de teinture (3).

Voici un tableau des quantités de colchicine pour 1.000 gr. de teinture et d'alcoolature :

Pour 1.000 gr.	Résultats obtenus	PROCÉDÉS DU CODEX DE 1884 ; RÉSULTATS DE :	
		Déjean	Bredmann
Alcoolature à chaud ..	0,794		
— à froid ...	0,691	0,690	
Teinture à chaud	0,760		
— à froid	0,775	0,0364	0,07 à 0,52

Nous voyons :

1° Que l'alcoolature à chaud est la préparation qui renferme le plus de colchicine ;

2° Que les deux teintures (à chaud et à froid) donnent sensiblement les mêmes résultats.

Mais ce qui est intéressant à signaler c'est la grande proportion de colchicine que renferment les teintures faites avec des bulbes desséchés entiers à l'étuve à 30°-32°, en comparaison des teintures du Codex faites avec des bulbes du commerce. Il est donc possible et même probable que cette grande différence provient de la façon dont les bulbes ont été desséchés ; SCHROFF, d'ailleurs, avait déjà remarqué que les bulbes bien desséchés étaient proportionnellement plus actifs que les bulbes frais à cause de l'eau que ces derniers contiennent.

(3) En effet, si 100 cm³ de teinture à froid donnent 0,041 de colchicine, 1 cm³ donnera $\frac{0,041}{100}$ et 2.035 cm³ donneront $\frac{0,041 \times 2,035}{100} = 0,834$ de colchicine ; donc si 1.075 de teinture du Codex contiennent 0,834 de colchicine, 1.000 gr. en contiendront $\frac{0,834 \times 1,000}{1,075}$, soit 0,775.

En résumé, si l'alcoolature faite à chaud est, pour les bulbes de colchique, la préparation qui renferme le plus de colchicine, il faut reconnaître cependant que les teintures faites avec des bulbes desséchés dans de bonnes conditions ne s'éloignent pas sensiblement, quant à leur teneur en alcaloïde, de cette alcoolature.

3° RACINE DE VALÉRIANE

(*Valeriana officinalis* L.).

Les racines de valériane, dans lesquelles, déjà en 1905, M. HARLAY (1) avait signalé la présence du saccharose et d'un glucoside hydrolysable par l'émulsine, ont été récoltées en hiver; elles ont été soigneusement débarrassées de la terre qui y adhérerait et ont servi à faire, à l'état frais, quelques jours après leur récolte (3 janvier 1908) et selon la méthode décrite précédemment, les alcoolatures et les teintures alcooliques à chaud et à froid.

Ces racines, provenant d'une seule récolte, ont été réparties en quatre lots de 1.000 gr. chacun; deux ont servi à faire immédiatement — avec 2.000 cm³ d'alcool à 90° — l'alcoolature à chaud et l'alcoolature à froid, les racines étant, pour la préparation à chaud, très légèrement coupées. Les deux autres lots, soumis à la dessiccation (étuve à 30°-32°) — sans que les racines aient été coupées — ont perdu chacun environ 800 gr. d'eau (80 p. 100; ces deux derniers lots ont servi à préparer — avec 2.000 cm³ d'alcool à 90° — les teintures à chaud et à froid, en ayant soin de remplacer, pour ces deux dernières préparations, l'eau perdue pendant la dessiccation, par une même quantité d'eau distillée.

Ces quatre préparations, conservées au frais, à l'abri de la lumière et dans des flacons hermétiquement bouchés, présentent toutes, au bout de deux ans de préparation, à peu près la même coloration brunâtre; j'ai remarqué cependant que les deux préparations faites à chaud sont d'un rouge brun un peu plus foncé.

Bien que P. CARLES (2) ait constaté la présence d'une oxydase dans les racines fraîches de valériane, aucune de ces alcoolat-

(1) M. HARLAY. — Saccharose dans les organes végétaux souterrains; *Thèse Doct. Univ. (Pharmacie)*, p. 68-88, Paris, 1905.

(2) P. CARLES. — Valériane et oxydase; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XII, 148, 1900.

tures ni teintures à chaud et à froid n'a donné, après ce même laps de temps de préparation (2 ans), de coloration bleue directement avec la teinture fraîche de résine de gaïac seule : nous pouvons donc penser que cette oxydase a été complètement détruite aussi bien par l'alcool à ébullition que par l'alcool froid, sinon immédiatement (ce qui d'ailleurs n'a pas été vérifié, du moins au bout de plusieurs mois de préparation.

Mais, si la teinture fraîche de résine de gaïac seule a été sans action sur ces préparations, nous remarquons que, par addition d'un peu de macération aqueuse de gruau, la coloration bleue caractéristique, due vraisemblablement à la décomposition d'un peroxyde lequel donne naissance à de l'oxygène actif qui oxyde l'acide gaïaconique, apparaît franchement dans la teinture à froid (1); la réaction est moins nette (teinte bleu verdâtre) avec la teinture à chaud et l'alcoolature à froid et même douteuse avec l'alcoolature à chaud : toutes ces préparations ont donc été, à différents degrés, le siège de phénomènes d'autoxydation plus ou moins importants.

Essai des alcoolatures à l'invertine et à l'émulsine

(Racines fraîches).

A. — *Alcoolature faite à chaud.* — (Le premier essai a été fait en octobre 1908, c'est-à-dire après 9 mois de préparation, et le second en janvier 1910, c'est-à-dire un an après le premier).

L'expérience a été conduite d'une façon analogue à tous les autres essais : 500 cm³ de colature ont été distillés au bain-marie, sous pression réduite, jusqu'à consistance d'extrait sec, lequel est repris par une quantité d'eau thymolée saturée suffisante pour faire un volume de 178 cm³ : cette solution correspond sensiblement à 178 gr. de racines fraîches (2).

(1) Ce que d'ailleurs BOURQUELOT a déjà constaté pour la teinture de valériane du Codex 1884.

(2) En effet, on a traité 1.000 gr de racines fraîches (renfermant 800 gr. d'eau par 2.000 cm³ d'alcool à 90° bouillant et, après l'opération, on a rétabli le poids primitif. La solution renferme donc sensiblement (en ne

Comme pour quelques autres essais de certaines alcoolatures et teintures, les lectures des déviations polarimétriques ont été faites sur les liquides A, B et C, après défécation de ces liquides par le sous-acétate de plomb et précipitation de l'excès de plomb par un courant d'hydrogène sulfuré ; les dosages du sucre réducteur ont été effectués par la méthode de BERTRAND, mais immédiatement sur les liquides déféquées par le sous-acétate de plomb liquide et avant le traitement à l'hydrogène sulfuré.

Voici les résultats que j'ai obtenus pour $100 \text{ cm}^3 = 100 \text{ gr.}$ de racines fraîches :

α = rotation ; SR = sucre réd. ; 1 = 2 ; $100 \text{ cm}^3 = 100 \text{ gr.}$ de racines fraîches (après H^2S) (avant H^2S)						
DATE des essais		Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à gauche de la déviation et SR formé pour 100 g. de racines fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à droite de la déviation et SR formé pour 100 g. de racines fraîches
oct. 1908	α	+ 2°12'	— 1°35'	3°47'	— 1°6'	31'
	SR	0,440	2,685	2,245	2,900	0,215
janv. 1910	α	+ 1°56'	— 1°50'	3°46'	— 1°26'	24'
	SR	0,418	2,650	2,232	2,840	0,190

Premier essai. — Sous l'influence de l'invertine, nous constatons un retour de la déviation vers la gauche de 3°47', avec

tenant pas compte du volume des matières dissoutes) 2.000 cm^3 d'alcool à 90° + 800 cm^3 d'eau = 2.800 cm^3 , dont 500 cm^3 représentent

$$\frac{100 \times 500}{2.800} = 1 \text{ gr. } 7857$$

environ 178 gr. Ce même raisonnement s'applique aux autres opérations.

formation de 2 gr. 245 de sucre réducteur : ces données correspondent bien à la présence de sucre interverti provenant vraisemblablement d'un dédoublement de saccharose, car les déviations polarimétriques observées correspondent à celles que donne le calcul (différence 5').

Sous l'action de l'émulsine, nous remarquons aussi un retour vers la droite de 31', avec formation de 0 gr. 215 de sucre réducteur et provenant bien certainement du dédoublement, sous l'influence de cet enzyme, du principe glucosidique signalé par M. HARLAY (1).

Deuxième essai. — Bien que les déviations polarimétriques observées pour les liquides A (témoin) et B (après invertine) de ce second essai, ne soient pas tout à fait semblables aux déviations polarimétriques observées pour les mêmes liquides A et B du premier essai, le retour à gauche, après invertine, n'a cependant pas changé et la quantité de sucre réducteur correspondant à ce retour n'a pas sensiblement varié (3°46' avec 2 gr. 232 S R, au lieu de 3°47' avec 2 gr. 245 S R) : l'alcoolature à chaud n'a donc pas varié dans sa composition (au point de vue du moins des principes hydrolysables par l'invertine) même après plusieurs mois de préparation.

Il n'en est pas de même du principe dédoublable par l'émulsine : nous remarquons, en effet, que le retour vers la droite a diminué, ainsi que la quantité de sucre réducteur formé (24' avec 0 gr. 190 S R, au lieu de 31' avec 0 gr. 215 S R).

Il semble donc que, malgré la destruction, par l'alcool bouillant, des ferments hydrolysants, un certain dédoublement du principe glucosidique s'est produit pendant l'année qui a séparé ces deux essais.

B. — Alcoolature faite à froid. — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné, pour les deux essais, les résultats suivants :

(2) M. HARLAY.—*Loc. cit.*

α = rotation ; SR = sucre réd. ; l = 2 ; 100 cm ³ = 100 gr. de racines fraîches (après H ² S) (avant H ² S)					
DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à gauche de la déviation et SR formé pour 100 g. de racines fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à droite de la déviation et SR formé pour 100 g. de racines fraîches
oct. 1908 { α	— 43'	— 1° 8'	25'	— 41'	27'
{ SR	2,287	2,574	0,287	2,770	0,204
janv. 1910 { α	— 1° 6'	— 1° 33'	27'	— 1° 16'	17'
{ SR	1,840	2,140	0,300	0,290	0,150

Premier essai. — Par ces résultats on constate :

1° Que la déviation du liquide A (témoin) de cette alcoolature à froid est devenue levogyre alors que la déviation du liquide A (témoin) de l'alcoolature à chaud était dextrogyre (— 43' au lieu de + 2° 12') ;

2° Que la quantité de sucre réducteur du liquide A (témoin) de cette alcoolature à froid est beaucoup plus élevée que celle du liquide A (témoin) de l'alcoolature à chaud (2 gr. 287 au lieu de 0 gr. 440) ;

3° Que le retour à gauche, après invertine, a, ainsi d'ailleurs que la quantité de sucre réducteur formé, sensiblement diminué par rapport au retour à gauche et à la quantité de sucre réducteur formé de l'alcoolature à chaud (25' avec 0 gr. 287 SR au lieu de 3° 47' avec 2 gr. 245 SR).

De ces constatations on peut déduire que le saccharose, contenu en assez grande quantité dans la plante fraîche, a presque complètement disparu, sous l'action d'un ferment, et que ce dédoublement a eu lieu vraisemblablement au moment du broyage des racines fraîches ;

4° Que le retour à droite, après émulsine, est légèrement moins élevé que celui de l'alcoolature à chaud (27' au lieu de 31') laissant ainsi supposer que le principe glucosidique a été hydrolysé en très faible quantité.

Deuxième essai. — Bien que les déviations polarimétriques, observées pour les liquides A (témoin) et B (après invertine) de ce second essai, ne soient pas (pas plus d'ailleurs que les quantités de sucre réducteur trouvées) tout à fait semblables aux déviations polarimétriques observées pour ces mêmes liquides A et B du premier essai, le retour à gauche, après invertine n'a cependant pas changé et la quantité de sucre réducteur, correspondant à ce retour, n'a pas sensiblement varié pendant l'année qui a séparé ces deux essais : le saccharose, contenu dans l'alcoolature à froid, n'a subi aucune atteinte.

Il n'en a pas été de même pour le principe glucosidique ; ce dernier en effet — tout comme dans le cas du second essai de l'alcoolature à chaud — semble avoir été, en partie, dédoublé puisque le retour à droite, sous action de l'émulsine, a diminué de 10' (17' au lieu de 27' pour le premier essai).

Essai des teintures alcooliques à l'invertine et à l'émulsine.

(Racines sèches).

A. — *Teinture faite à chaud.* — L'expérience, conduite comme précédemment a donné, pour les deux essais, les résultats suivants :

α = rotation ; SR = Sucre réd. ; l. = 2 ; 100 cm ³ = 100 gr. de racines fraîches (après H ² S) (avant H ² S)						
DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à gauche de la déviation et SR formé pour 100 g. de racines fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à droite de la déviation et SR formé pour 100 g. de racines fraîches	
oct. 1909	α	+ 2° 45'	— 1° 53'	4° 38'	— 1° 14'	39'
	SR	0,440	3,251	2,811	3,491	0,240
janv. 1910	α	+ 2° 33'	— 2° 12'	4° 45'	— 1° 38'	34'
	SR	0,412	3,250	2,838	3,470	0,220

Premier essai. — De la comparaison de ces résultats nous remarquons :

1° Que la déviation du liquide A (témoin) de cette teinture à chaud est légèrement supérieure à la déviation du liquide A (témoin) de l'alcoolature à chaud (+ 2°45' au lieu de + 2°12') sans qu'il y ait eu toutefois de changement dans la quantité trouvée de sucre réducteur (0 gr. 440 dans les deux préparations).;

2° Que le retour à gauche, après invertine, de la déviation est, dans cette teinture à chaud, plus élevé de 50' que le retour à gauche de l'alcoolature à chaud (4°38' au lieu de 3°47') ;

3° Que la quantité de sucre réducteur, trouvée pour ce recul à gauche, est proportionnellement plus élevée que la quantité trouvée pour le retour à gauche de l'alcoolature à chaud (2 gr. 811 au lieu de 2 gr. 245) et que ces données correspondent toujours à la présence de sucre interverti provenant d'un dédoublement de saccharose ;

4° Que, enfin, sous l'action de l'émulsine, le retour à droite est un peu plus élevé que le retour à droite trouvé au sujet de l'alcoolature à chaud (1).

De ces résultats il ressort que, pendant la dessiccation, les principes hydrolysables par l'invertine, ainsi que ceux dédoublés par l'émulsine, ont subi des changements importants qui ont eu, pour résultat, de modifier la composition de la drogue sèche : il y a eu, en effet, augmentation ou formation de la saccharose, sans que, pour cela, le sucre réducteur primitivement trouvé ait subi quelque variation.

Pour l'explication de ce fait nous ne pourrions que répéter ce qui a été dit au sujet des teintures d'aconit et de colchique.

Deuxième essai — Les changements optiques, apportés, dans cet essai, par l'invertine et les quantités trouvées de sucre réducteur, se rapprochent très sensiblement de ceux trouvés par le premier essai ; au point de vue, donc, des principes dédoublables par cet enzyme, la teinture à chaud semble ne pas avoir beaucoup varié.

(1) Un fait analogue a été signalé au sujet des teintures de feuilles de laurier-cerise et des bulbes de colchique.

Quant à l'émulsine, son action semble avoir été légèrement plus faible dans cet essai que dans le précédent (34' au lieu de 39'), mais la différence n'est pas très importante; remarquons seulement que ce retour à droite, après émulsine, est toujours légèrement supérieur à ceux donnés par les alcoolatures à chaud et à froid.

B. — *Teinture faite à froid.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné, pour les deux essais, les résultats suivants :

α =rotation; SR=sucre réd.; l=2; 100 cm ³ =100 gr. de racines fraîches (après H ² S) (avant H ² S)						
DATE des essais	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SRformé pour 100 g. de racines fraîches	Liquide C après émulsine	Retour à <i>droite</i> de la déviation et SRformé pour 100 g. de racines fraîches	
oct. 1908	α + 48'	— 1°51'	2°39'	— 1°8'	43'	
	SR 1,373	2,996	1,623	3,168	0,252	
janv. 1910	α + 1°	— 1°52'	2°52'	— 1°18'	34'	
	SR 1,310	3,020	1,710	3,240	0,200	

Premier essai. — De la comparaison de ces résultats, remarquons :

1° Que la déviation dextrogyre du liquide A (témoin) de cette teinture à froid est bien inférieure à celle du liquide A (témoin) de la teinture à chaud (+ 48' au lieu de + 2°45') ;

2° Que la quantité de sucre réducteur trouvée pour ce liquide A (témoin) est très sensiblement plus élevée que celle trouvée pour le même liquide A (témoin) de la teinture à chaud (1 gr. 373 au lieu de 0 gr. 440) ;

3° Que le retour à gauche, après invertine, de la déviation est pour cette teinture à froid inférieur à celui de la teinture à

chaud (1) (2°39' au lieu de 4°38') et aussi à celui de l'alcoolature à chaud (2°39' au lieu de 3°47') ;

4° Que, enfin, sous l'action de l'émulsine, le retour à droite est plus élevé que ceux des autres préparations (43' au lieu de 31' pour l'alcoolature à chaud, etc...).

Il semble donc que certains changements se sont produits de nouveau dans cette teinture à froid : ainsi il est certain qu'une grande partie du saccharose ou du moins des principes hydrolysables par l'invertine, a été dédoublée sous l'action de causes inconnues.

Faut-il admettre que l'invertine ou un ferment analogue, contenu dans la plante fraîche, n'a pas été détruit pendant la dessiccation ? Mais à quel moment, alors, ce ferment a-t-il agi ? Au moment du broyage de la plante sèche ? Certainement non, car la teinture à chaud ne présenterait pas une aussi grande quantité de saccharose. Faut-il admettre, au contraire, que l'action de ce ferment a eu lieu pendant la macération (dans l'alcool à environ 70°) des racines sèches broyées ? Mais on sait que l'invertine n'agit pas en milieu même faiblement alcoolique.

L'explication de ce fait n'apparaît pas clairement ; nous ne pouvons que constater, ainsi que nous l'avons déjà fait pour les teintures à froid de racines d'aconit et de bulbes de colchique, qu'il s'est produit de nouveau, dans cette teinture, un dédoublement très sensible du principe sucré hydrolysable par l'invertine.

Enfin, une constatation, déjà signalée au sujet des feuilles de laurier-cerise et des bulbes de colchique, mérite d'attirer l'attention ; c'est la suivante : sous l'action de l'émulsine, la déviation vers la droite est, dans cette teinture à froid, sensiblement plus élevée que dans n'importe quelle autre préparation (surtout les alcoolatures). On serait donc tenté de croire à une augmentation du principe glucosidique et il serait intéressant de pouvoir contrôler ce fait (2).

(1) Fait déjà remarqué au sujet des teintures à froid de racines d'aconit et de bulbes de colchiquè.

2 Mais on ne possède aucun procédé de dosage du glucoside signalé par M. HARLAY.

Deuxième essai. — Au point de vue des principes dédoublables par l'invertine, nous ne remarquons pas grand changement : peut-être seulement le recul à gauche, après invertine, de la déviation, était-il dans ce second essai un peu plus élevé que dans le premier ?

Enfin, sous l'action de l'émulsine, le retour à droite est légèrement inférieur ici à celui trouvé pour le premier essai, d'où l'on peut penser que le principe glucosidique a subi, pendant l'année qui a séparé les deux essais, un certain dédoublement sous l'action de causes inconnues.

En résumé, l'alcoolature faite à chaud paraît être — pour les racines de valériane — la préparation qui se rapproche le plus de la composition de la plante fraîche ; mais, si elle est stable, quant aux principes hydrolysables par l'invertine, il semble qu'il n'en est pas de même pour le principe glucosidique qui paraît se dédoubler petit à petit, sous l'influence du temps, de la lumière ou de la température.

4° BULBE DE SCILLE

(*Scilla maritima* L.).

Les bulbes de scille, récoltés dans la première quinzaine de janvier 1908 dans les environs d'Oran (Algérie) et traités, à l'état frais, quelques jours après leur récolte, ont servi à préparer selon la méthode précédemment décrite, les alcoolatures et les teintures alcooliques à chaud et à froid.

Les bulbes, provenant d'une seule récolte, ont été répartis en quatre lots de 1.000 gr. chacun; deux lots ont servi à faire immédiatement, avec 2.000 cm³ d'alcool à 90°, l'alcoolature à chaud et l'alcoolature à froid en ayant soin, pour faire la préparation à chaud, de ne couper les bulbes qu'en trois ou quatre morceaux avant de les projeter dans l'alcool bouillant.

Les deux autres lots, soumis à la dessiccation (étuve à 30°-32°) — les bulbes étant effeuillés mais non coupés — ont perdu chacun environ 835 gr. d'eau (83,5 p. 100). Ces deux derniers lots ont servi à préparer, avec 2.000 cm³ d'alcool à 90°, les deux teintures à chaud et à froid en ayant soin de remplacer l'eau perdue pendant la dessiccation par une même quantité d'eau distillée.

Ces quatre préparations, conservées au frais, à l'abri de la lumière et dans des flacons hermétiquement bouchés, ne présentent pas toutes, au bout de 18 mois d'existence, la même coloration : tandis que l'alcoolature faite à froid est jaune pâle, l'alcoolature à chaud, au contraire, est d'une coloration rougeâtre (1) : quant aux teintures, elles sont toutes deux d'une couleur rougeâtre, la teinture à chaud étant peut-être légèrement plus foncée (2).

(1) Nous avons remarqué que, pour les bulbes de colchique, c'était au contraire l'alcoolature obtenue à chaud qui était jaune tandis que l'alcoolature faite à froid était rougeâtre.

(2) Dans ses recherches sur la scille, MARAIS a cru pouvoir conclure que le principe colorant de ces bulbes se développe sous l'influence de l'oxygène de l'air et de la lumière. Sur la Scille, *thèse*, Paris, 1856.

Dans les préparations que j'ai faites, il est à remarquer que celles qui

Ces alcoolatures et teintures à chaud et à froid ne donnent pas (après 18 mois de préparation) de réaction positive avec la teinture fraîche de résine de gaïac seule, mais, par addition de quelques gouttes d'une macération aqueuse de gruau, la coloration bleue due vraisemblablement à de l'oxygène actif, provenant de la décomposition d'un peroxyde, apparaît nettement et rapidement : la réaction paraît être, cependant, moins vive avec l'alcoolature faite à chaud qu'avec les autres préparations. Quoiqu'il en soit, il est certain que toutes ces préparations ont été le siège de phénomènes d'autoxydation plus ou moins importants.

Essai des alcoolatures à l'invertine et à l'émulsine

(bulbes frais)

A. — *Alcoolature faite à chaud.* (Essai fait en novembre 1909, c'est-à-dire après 22 mois de préparation).

L'expérience a été conduite d'une façon analogue aux expériences précédentes : 500 cm³ de colature sont distillés au bain-marie, sous pression réduite, jusqu'à consistance d'extrait sec lequel est repris par une quantité d'eau thymolée saturée en quantité suffisante pour faire un volume de 176 cm³ : cette solution correspond sensiblement à 176 gr. de bulbes frais (1).

Comme pour quelques autres essais de certaines teintures et alcoolatures, les lectures des déviations polarimétriques ont été faites sur les liquides A, B et C, après défécation par le sous-acétate de plomb liquide et précipitation de l'excès de plomb

sont obtenues avec l'alcool bouillant sont d'une coloration plus foncée que celles préparées avec l'alcool froid : on peut alors se demander si la chaleur n'aurait pas, elle aussi, une certaine action sur ce principe colorant ?

(1) En effet on a traité 1.000 gr. de bulbes frais (renfermant 835 gr. d'eau) par 2.000 cm³ d'alcool à 90° à l'ébullition, et, après l'opération, on a rétabli le poids primitif. La solution renferme donc (en ne tenant pas compte du volume des matières dissoutes) 2.000 cm³ d'alcool à 90° + 835 cm³ d'eau = 2.835 cm³ dont 500 cm³ représentent $\frac{1.000 \times 500}{2.835} = 175$ gr. 5, sensiblement 176 gr. de bulbes frais.

Ce même raisonnement s'applique aux autres opérations.

par un courant d'hydrogène sulfuré : les dosages du sucre réducteur ont été effectués par la méthode de BERTRAND, mais immédiatement sur les liquides déféqués par le sous-acétate de plomb et avant le traitement par l'hydrogène sulfuré.

Avant de donner les résultats des différents essais de ces quatre préparations, je tiens à faire remarquer que l'action de l'invertine a été très longue avant d'arriver à son terme définitif ; dans presque tous les essais, son action n'a guère été terminée avant une douzaine de jours.

Voici les résultats que j'ai obtenus pour $100 \text{ cm}^3 = 100 \text{ gr.}$ de bulbes frais :

α = rotation ; SR = sucre réd. ; l = 2 ; $100 \text{ cm}^3 = 100 \text{ gr.}$ de bulbes frais (après H^2S) (avant H^2S)					
DATE de l'essai	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de bulbes frais	Liquide C après émulsine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de bulbes frais
nov. 1909	α — 2° 54'	— 6° 21'	3° 27'	— 6° 29'	8'
	SR 0,954	3,840	2,886	3,937	0,097

Par ces résultats nous constatons :

1° Une déviation du liquide A (témoin) assez fortement lévogyre (— 2° 54') ;

2° Un retour à gauche, après invertine, de 3° 27' avec formation de 2 gr. 886 de sucre réducteur : ces données ne correspondent plus au sucre interverti provenant d'un dédoublement de saccharose, car les changements optiques observés ne correspondent plus du tout à ceux que donne le calcul en prenant, comme poids moléculaire du sucre dédoublé, le poids moléculaire du saccharose : la déviation calculée est de 4° 52' alors que la déviation observée est de 3° 27', soit une différence de 1° 25'.

Mais cette non concordance ne peut paraître extraordinaire si l'on songe que, dans la famille des *Liliacées*, on rencontre des

plantes renfermant des hydrates de carbone autres que ceux que l'on trouve habituellement dans les autres familles, mais qui, au point de vue physiologique, remplissent le même rôle. En effet, au moment de la germination des organes qui les contiennent, ces hydrates de carbone se transforment en leur sucre respectif, c'est-à-dire en sucre assimilable : les hexobioses ($C^{12} H^{22} O^{11}$) dont le plus important est le saccharose qui donne sous l'action de l'invertine du lévulose et du glucose ; les polysaccharides ($C^6 H^{10} O^5$)ⁿ + $H^2 O$ dont les principaux sont l'amidon, l'inuline.... qui donnent le premier de la dextrine, le second du lévulose sous l'action de ferments spéciaux (amylase et inulase).

En 1880, SCHMIEDEBERG (1) donne au produit qu'il retire des bulbes de scille le nom de *sinistrine* et JARMESTED (2) le nom de *scillamine* : sur ce produit la salive et la diastase sont sans action. La même année, RICHE et RÉMONT (3) trouvent un corps ternaire comparable à l'amidon soluble, à la gomme, à l'inuline et auquel ils donnent le nom de *scilline*, corps qui se change facilement en sucre par les acides et probablement aussi par une diastase, en donnant naissance exclusivement à du lévulose.

En 1895, KELLER (4) retire des mêmes bulbes un produit qu'il appelle *sinistrine* et qui a la propriété de donner par hydrolyse exclusivement du lévulose.

Bien que nommé différemment par divers auteurs, il semble que l'hydrate de carbone qui se trouve dans les bulbes de scille est vraisemblablement de l'*inuline* sur la composition de laquelle CHEVASTELON (5) a fait de remarquables travaux.

Cependant si les bulbes de scille renferment de l'inuline, il peut se faire aussi qu'ils contiennent plusieurs autres poly-

(1) SCHMIEDEBERG. — *Zeitschrift für physiologische Chemie et Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, XII, 705, 1880.

(2) JARMESTED. — *Archiv. für exp. Pathol. und Pharmak.*, XI, 22, 1880.

(3) RICHE et RÉMONT. — *Etude sur la scille maritime; Journ. de Pharm. et de Chim.*, [5], II, 291, 1880.

(4) KELLER. — *Dissertation inaugurale*, Münster 1894, d'après *Ap. Zeitung*, 280, 1895.

(5) CHEVASTELON. — *Contribution à l'étude des hydrates de carbone; Thèse Doct. ès-sciences*. Paris, 1894.

saccharides dédoublables par l'invertine et peut-être même un peu de saccharose.

BOURQUELOT (6) a remarqué, en effet, que dans certains tubercules tels que ceux de l'*Helianthus tuberosus* L., du *Lozoglossum hircinum* Rich., de l'*Allium Cepa* L., etc... l'invertine était longue à agir, mettant plus de 10 jours pour arriver à son terme définitif (ce qui a lieu pour la scille) ; il pense que, dans les plantes citées plus haut, si « le ferment n'agissait que sur
« un seul polysaccharide (donnant lieu, par conséquent, aux
« mêmes produits d'hydrolyse, les effets optiques seraient, à
« tout moment de l'expérience, proportionnels à la quantité de
« sucres réducteurs formés ; or il n'en est pas ainsi : dans les
« trois premiers jours de l'action de l'invertine, il s'est fait
« 7 gr. 21 de sucres réducteurs pour un effet optique de
« 8°42' = 552'. Dans les 10 jours, il s'est fait 9 gr. 86 de sucres
« réducteurs qui devraient correspondre à un effet optique
« de $\frac{552' \times 9,86}{7,21} = 714$ minutes. L'observation n'a donné que
« 680', soit une différence d'au moins 34'.

« Cela s'explique fort bien en admettant que, tout au moins
« au commencement de l'expérience, existaient plusieurs sac-
« charides que l'invertine a détruits inégalement le plus résis-
« tant ou le plus abondant restant en dernier lieu. »

Et il en est peut-être ainsi pour les bulbes de scille.

3° Nous constatons enfin que, sous l'action de l'émulsine et contrairement à ce qui se passe d'habitude, la déviation polarimétrique, au lieu de revenir vers la droite, a continué son chemin vers la gauche, semblant ainsi poursuivre l'action de l'invertine (retour à gauche de 8' avec formation de 0 gr. 097 SR.).

Comment expliquer cette déviation gauche ? Faut-il admettre que l'émulsine a eu une action semblable à celle de l'invertine ? que l'émulsine a dédoublé un principe glucositique, ou autre, en ne donnant naissance, comme sucre réducteur, qu'à du lévulose ? Faut-il plus tôt admettre — ce qui serait plus vraisemblable — que la petite quantité d'invertine que contient toujours l'émulsine, a continué l'action

(6) BOURQUELOT. — Le sucre de canne dans les végétaux ; *Journ. de Pharm. et de Chim.*, [6], XVIII, 241, 1903.

de la première invertine ajoutée ? Ce ne sont là que des hypothèses dont les solutions n'apparaissent, malheureusement, pas très clairement.

B. — *Alcoolature faite à froid.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné les résultats suivants :

α = rotation ; SR = sucre réd. ; $l = 2$; $100\text{ cm}^3 = 100\text{ gr.}$ de bulbes frais (après H^2S) (avant H^2S)						
DATE de l'essai	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de bulbes frais	Liquide C après émulsine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de bulbes frais	
nov. 1909	α	— 2° 47'	— 5° 4'	2° 15'	— 5° 4'	0
	SR	1,260	3,375	2,115	3,375	0

De la comparaison de ces résultats, nous observons :

1° Que, si la déviation du liquide A (témoin) de cette alcoolature à froid a légèrement diminué par rapport à la déviation du même liquide A de l'alcoolature à chaud (— 2° 47' au lieu de — 2° 54'), la quantité de sucre réducteur a, par contre, un peu augmenté (1 gr. 260 au lieu de 0 gr. 954) ;

2° Que le retour à gauche, après invertine, a, dans cette alcoolature à froid, sensiblement diminué ainsi d'ailleurs que la quantité de sucre formé (2° 17' avec 2 gr. 115 SR au lieu de 3° 27' avec 2 gr. 886 pour l'alcoolature à chaud) ;

3° Que l'émulsine, enfin, n'a eu aucune action ni sur les propriétés optiques ni sur la quantité de sucre réducteur du liquide B.

D'où il résulte que, vraisemblablement pendant le broyage de bulbes frais, il y a eu un dédoublement, sous l'action d'un ferment contenu dans la plante fraîche, d'une certaine partie des hydrates de carbone hydrolysables par l'invertine.

Essai des teintures alcooliques à l'invertine et à l'émulsine
(bulbes secs).

A. — *Teinture faite à chaud.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné les résultats suivants :

α = rotation; SR = sucre réd.; 1 = 2; 100 cm ³ = 100 gr. de bulbes frais (après H ² S) (avant H ² S)					
DATE de l'essai	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à gauche de la déviation et SR formé pour 100 g de bulbes frais	Liquide C après émulsine	Recul à gauche de la déviation et SR formé pour 100 g. de bulbes frais
nov. 1909	α — 4°12'	— 5°46'	1°34'	— 5°54'	8'
	SR 1,585	2,556	0,971	2,630	0,074

Nous remarquons de suite par ces résultats :

1° Que la déviation du liquide A (témoin) de cette teinture à chaud est sensiblement plus lévogyre que la déviation de l'une quelconque des alcoolures (— 4°12' au lieu de — 2°54' pour l'alcoolure à chaud et — 2°47' pour l'alcoolure à froid, tandis qu'il y a augmentation dans la quantité de sucre réducteur (1 gr. 595 au lieu de respectivement 0 gr. 954 et 1 gr. 260) ;

2° Que le retour à gauche, après invertine, ainsi d'ailleurs que la quantité de sucre réducteur, ont sensiblement diminué l'un et l'autre (1°34' avec 0 gr. 971 SR au lieu de respectivement 3°27' avec 2 gr. 886 et de 2°17' avec 2 gr. 115) ;

3° Que l'émulsine, enfin, a, comme dans le cas de l'alcoolure à chaud, produit un faible retour à gauche de 8' avec formation de 0 gr. 074 de SR.

De ces résultats, nous pouvons conclure que, pendant la dessiccation, des phénomènes se sont produits qui ont eu pour résultat de dédoubler certains hydrates de carbone en ne donnant naissance vraisemblablement qu'à du lévulose : l'effet

optique est ainsi de $1^{\circ}18'$ plus à gauche que ne l'est la déviation du liquide A (témoin) de l'alcoolature à chaud (de $-2^{\circ}54'$ la déviation est passée à $-4^{\circ}12'$) et le sucre réducteur n'a augmenté que de 0 gr. 600 environ (de 0 gr. 954 il est passé à 1 gr. 585).

Enfin, il résulte de toutes les remarques précédentes, que, contrairement à ce qui a lieu pour les racines sèches d'aconit et de valériane et pour les bulbes de colchique, étudiés précédemment, on ne constate ici aucune augmentation, pendant la dessiccation, des principes hydrolysables par l'invertine.

B. — *Teinture faite à froid.* — L'expérience, conduite comme précédemment, a donné les résultats suivants :

α = rotation; SR=sucre réd.; l = 2; 100 mc ³ = 100 gr. de bulbes frais (après H ² S) (avant H ² S)						
DATE de l'essai	Liquide A avant invertine	Liquide B après invertine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de bulbes frais	Liquide C après émulsine	Recul à <i>gauche</i> de la déviation et SR formé pour 100 g. de bulbes frais	
nov. 1909	α	— 3° 29'	— 4° 27'	58'	— 4° 27'	0
	SR	1,306	2,00	0,694	2,00	0

De la comparaison de ces résultats, nous remarquons :

1° Que la déviation du liquide A (témoin) de cette teinture à froid est sensiblement moins élevée — à gauche — que ne l'est celle du liquide A (témoin) de la teinture à chaud ($-3^{\circ}29'$ au lieu de $-4^{\circ}12'$) et que la quantité de sucre réducteur a subi aussi une légère diminution (1 gr. 306 au lieu de 1 gr. 585) ;

2° Que le retour à gauche, après invertine, de cette teinture à froid a, comparativement au même retour à gauche de la teinture à chaud, très sensiblement diminué (1) ($58'$ au lieu de

(1) Fait déjà remarqué au sujet des teintures à froid de racines d'aconit, des bulbes de colchique et des racines de valériane.

1°34") et que le sucre réducteur formé pour cette déviation a subi, lui aussi, une diminution (0 gr. 694 au lieu de 0 gr. 971) ;

3° Que l'émulsine, enfin, comme dans le cas de l'alcoolature à froid, n'a amené aucun changement ni dans les propriétés optiques ni dans la quantité du sucre réducteur du liquide B de cette teinture à froid.

Il est donc certain que de nouveaux phénomènes sont survenus dans cette teinture à froid et en ont changé quelque peu la composition : comment se fait-il, en effet, que la déviation initiale (liquide A) soit ainsi revenue vers la droite et que la quantité de sucre réducteur correspondant à cette déviation ait aussi diminuée ? Comment se fait-il que le retour à gauche, après invertine, soit inférieur, dans cette teinture à froid, au retour à gauche de la teinture à chaud ? Faut-il admettre l'hypothèse, déjà signalée à propos des teintures de racines d'aconit et de valériane et de bulbes de colchique, hypothèse par laquelle les principes hydrolysables par l'invertine seraient dédoublés par un ferment analogue au moment de la macération des bulbes secs dans l'alcool (à environ 70°) ? Peut-être, mais nous ne pouvons constater ce fait..

En résumé, les résultats obtenus pour ces différents essais nous amènent à cette conclusion principale que — pour les bulbes de scille — l'alcoolature faite à chaud paraît être la préparation la plus stable et celle qui se rapproche le plus de la composition de la plante fraîche.

CONCLUSIONS.

Les résultats du présent travail établissent que chaque plante a, en général, une physionomie particulière qui lui est propre et que, par conséquent, il n'est guère possible de donner, pour la préparation des alcoolatures et des teintures alcooliques qui viennent d'être étudiées, de règle bien générale.

Cependant la conclusion principale que l'on peut tirer de ce mémoire est que les alcoolatures, préparées à chaud (c'est-à-dire en stérilisant instantanément la plante par l'alcool bouillant), bien qu'elles subissent de légères modifications après plusieurs mois de préparation, sont toujours les médicaments les plus stables, dont la composition se rapproche le plus de celle de la plante fraîche et dont la teneur en principes actifs est généralement la plus élevée :

Pour les feuilles de laurier-cerise (*Prunus Laurocerasus* L.), l'alcoolature faite à chaud, bien qu'elle subisse quelques changements sous l'action de causes diverses (action de la lumière, du temps ou de la température), est cependant la préparation la plus stable et celle qui renferme la plus grande proportion de glucoside cyanhydrique ;

Pour les feuilles d'aconit (*Aconitum Napellus* L.), l'alcoolature faite à chaud est la préparation renfermant la plus grande quantité d'alcaloïdes ;

Pour les feuilles de belladone (*Atropa Belladonna* L.), l'alcoolature faite à chaud paraît être la préparation dont la composition se rapproche le plus de celle de la plante fraîche ;

Pour les feuilles de digitale (*Digitalis purpurea* L.), on a remarqué que les deux alcoolatures (à chaud et à froid) contenaient à peu près la même quantité de digitaline et que cette quantité y était plus élevée que dans les deux teintures (à chaud et à froid) ;

Pour les racines d'aconit (*Aconitum Napellus* L.), l'alcoolature à chaud est la préparation la plus stable et celle qui renferme la plus grande proportion d'alkaloïdes ;

Pour les bulbes de colchique (*Colchicum autumnale* L.), si l'alcoolature faite à chaud est la préparation la plus stable, elle ne contient cependant pas beaucoup plus de colchicine que les autres préparations (l'alcoolature à froid, la teinture à chaud et la teinture à froid) ;

Pour les racines de valériane (*Valeriana officinalis* L.), l'alcoolature faite à chaud est la préparation la plus stable, bien qu'elle subisse à la longue quelques légers changements dans sa composition glucosidique ;

Enfin, pour les bulbes de scille (*Scilla maritima* L.), dont la composition, au point de vue des hydrates de carbone, s'éloigne sensiblement de la composition des plantes précédentes, l'alcoolature faite à chaud semble être la préparation la plus riche en principes solubles contenus dans la plante fraîche au moment de son emploi.

Corrélativement, ces recherches viennent confirmer l'opinion émise par M. BOURQUELOT, à savoir que, au cours de la dessiccation, surtout lorsqu'elle est opérée dans des conditions défectueuses, il peut se produire de profonds changements dans la composition de la plante fraîche, tant au point de vue des principes hydrolysables par l'invertine qu'au point de vue des principes dédoublables par l'émulsine :

1° Au sujet des principes hydrolysables par l'invertine, nous avons constaté que, *pour les feuilles*, la dessiccation provoque, en général, une diminution du sucre réducteur primitif et surtout une diminution des principes dédoublables par l'invertine, tandis que, *pour les organes souterrains*, elle détermine au contraire une augmentation (sauf pour les bulbes de scille) très notable dans la quantité de ces derniers principes, tout en ne produisant que peu de changements dans la quantité du sucre réducteur initial ;

2° Au sujet des principes dédoublables par l'émulsine, nous avons encore remarqué que, au cours de la dessiccation, ils peuvent subir des modifications plus ou moins importantes : les *glucosides* étant souvent partiellement détruits, ce que

les dosages nous ont permis de constater, en contradiction apparente parfois avec les résultats polarimétriques observés (surtout dans les feuilles de laurier-cerise) après l'action de cet enzyme.

Quant aux *principes alcaloïdiques*, les dosages qu'on en a faits, nous permettent de penser qu'une dessiccation bien conduite n'a, sur eux, que peu d'influence.

On devra donc examiner *chaque plante séparément*, afin de rechercher quel est le mode de traitement qui lui convient le mieux.

Si les résultats de cette étude nous permettent de préconiser l'emploi de l'alcool bouillant dans la préparation des alcoolatures de feuilles de *laurier-cerise*, d'*aconit* et sans doute de *belladone*, des alcoolatures de racines d'*aconit* et peut-être aussi des bulbes de *scille*, ils établissent cependant que, pour les feuilles de *digitale*, l'alcoolature faite à chaud et l'alcoolature faite à froid sont sensiblement identiques — au point de vue du principe dosé — et que, pour les bulbes de *colchique* — et en admettant une dessiccation bien conduite — le mode opératoire semble être indifférent.

En résumé, si ce travail ne nous permet pas de formuler de règle générale pour la préparation des *alcoolatures* et des *teintures alcooliques*, il nous permet cependant de conclure que, dans nombre de cas, l'emploi de l'*alcool bouillant* pour la préparation de ces médicaments ainsi que pour celle des *extraits alcooliques* qui en dérivent, est le mode opératoire auquel on devra recourir de préférence.

Vu bon à imprimer :

Le Président de la Thèse,

Em. BOURQUELOT.

Vu :

Le Directeur de l'Ecole,

GUIGNARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Vice-Recteur :

L'Inspecteur de l'Académie,

M. CHASSAGNY.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction.....	5
-------------------	---

CHAPITRE I.

Sur quelques modes de dessiccation des plantes et sur la stérilisation des plantes fraîches par l'alcool bouillant..	11
---	----

CHAPITRE II.

1° Modes opératoires utilisés, dans le présent travail, pour la préparation à chaud et à froid des alcoolatures et des teintures alcooliques.....	17
2° Principe de la méthode biochimique : dosage du sucre réducteur.....	21
3° Application de cette méthode à l'étude des prépara- tions galéniques ainsi obtenues.....	24

CHAPITRE III.

Alcoolatures et teintures alcooliques préparées à chaud et
à froid :

A. — Alcoolatures et teintures alcooliques de <i>feuilles</i> préparées à chaud et à froid.....	27
1° Laurier-cerise.....	27
2° Aconit.....	38
3° Belladone.....	48
4° Digitale.....	54

B.— Alcoolatures et teintures alcooliques de <i>racines</i> ou <i>organes souterrains</i> , préparées à chaud et à froid.....	67
1° Aconit.....	67
2° Colechique.....	82
3° Valériane.....	94
4° Scille.....	104
Conclusions.....	113

IMPRIMERIE ET LITHOGRAPHIE L. DECLUME, LONS-LE-SAUNIER.
